

PCT/JP 01/01132

日 本 国 特 許 庁 22.03.01  
JAPAN PATENT OFFICE

JP01/1132

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application:

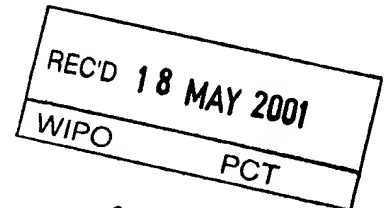
2000年11月 1日

出 願 番 号  
Application Number:

特願2000-334391

出 願 人  
Applicant(s):

鐘淵化学工業株式会社



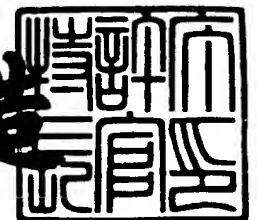
4

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2001年 4月27日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3034754

【書類名】	特許願
【整理番号】	TKS-4295
【提出日】	平成12年11月 1日
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	C07D203/02
	C07D203/24
	C07C227/14
	C07C229/30
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県明石市東野町 2 0 5 6 朝霧パークホームズ 1 1 6 号
【氏名】	菅原昌信
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県高砂市高砂町沖浜町 4 - 1 0 - 1 3
【氏名】	藤井章雄
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県神戸市西区学園西町 1 - 1 - 1 - 1 3 0 3
【氏名】	大黒一美
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県明石市大久保町大窪 1 0 8 5 - 3 - 4 0 4
【氏名】	坂 泰宏
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県高砂市西畑 1 - 1 3 - 1 - 3 0 2
【氏名】	長嶋伸夫
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県加古川市加古川町栗津 8 2 - 2 - 5 0 1
【氏名】	井上健二
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県高砂市伊保 1 - 3 - 2 5    グランディールE号

【氏名】 武田俊弘

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県加古川市東神吉町神吉 4 7 5 - 2 8

【氏名】 木下浩一

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市竜山 1 - 4 - 3 3

【氏名】 諸島忠

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区井吹台西町 4 - 2 6 - 1 3

【氏名】 布施佳秀

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県姫路市網干区和久 1 4 0 - 1 5

【氏名】 上田恭義

【特許出願人】

【識別番号】 000000941

【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

【代表者】 武田 正利

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2000- 39415

【出願日】 平成12年 2月17日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005027

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

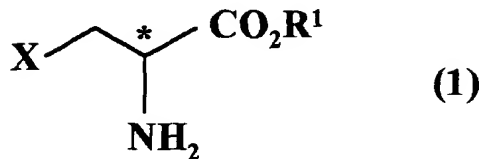
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性アミノ酸誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

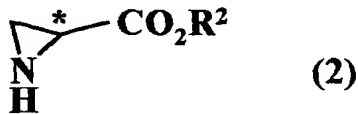
【請求項1】 下記式(1)

【化1】



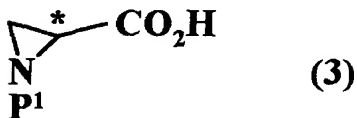
(式中、Xは、ハロゲン原子を表す。R<sup>1</sup>は、水素原子、又は、-CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>で表される構造に含まれることによって、カルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基を表す。\*は、不整炭素の位置を表す。)で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその塩を、塩基存在下、分子内環化反応を行い、必要に応じエステル加水分解することにより、下記式(2)

【化2】



(式中、\*は、前記と同じ。R<sup>2</sup>は、前記R<sup>1</sup>又は水素原子を表す。)で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩を、2位の立体配置を保ったまま製造し、更にアミノ基の保護を行い、必要に応じエステル加水分解することを特徴とする、下記式(3)

【化3】



(式中、\*は、前記と同じ。P<sup>1</sup>は、2位及び/又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホン基を表す。)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造法。

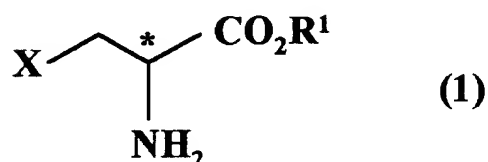
【請求項2】 式(3)において、P<sup>1</sup>が2-ニトロベンゼンスルホン基又は4

ーニトロベンゼンスルホニル基である請求項1記載の製造法。

【請求項3】式(1)において、Xが塩素原子である請求項1又は2記載の製造法。

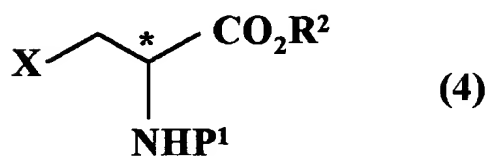
【請求項4】下記式(1)

【化4】



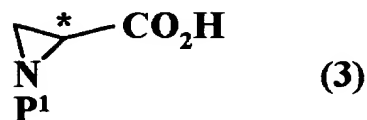
(式中、X、 $\text{R}^1$ 、及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその塩のアミノ基を保護し、必要に応じエステル加水分解することにより、下記式(4)

【化5】



(式中、X及び\*は、前記と同じ。 $\text{R}^2$ は、前記 $\text{R}^1$ 又は水素原子を表す。 $\text{P}^1$ は、2位及び/又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。)で表される光学活性N-保護-3-ハロアラニン誘導体又はその塩を製造し、更にこれを塩基存在下、分子内環化させ、必要に応じエステル加水分解することの特徴とする、下記式(3)

【化6】



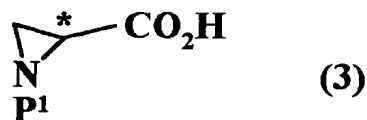
(式中、 $\text{P}^1$ 及び\*は、前記と同じ。)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造法。

【請求項5】式(1)において、Xが塩素原子である請求項4記載の製造法。

【請求項6】式(4)において、 $\text{P}^1$ が2-ニトロベンゼンスルホニル基又は4-ニトロベンゼンスルホニル基である請求項4又は5記載の製造法。

【請求項7】請求項1～6いずれかに記載の方法で製造した下記式(3)

【化7】

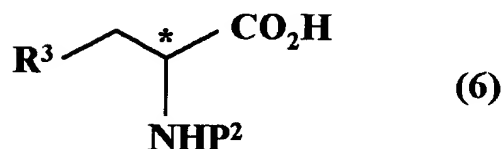


(式中、 $P^1$ 及び\*は前記と同じ)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を、下記式(5)



(式中、 $R^3$ は、炭素数1～30の置換基を有してもよい環状若しくは非環状のアルキル基、炭素数7～30の置換基を有してもよいアラルキル基、炭素数6～30の置換基を有してもよいアリール基、炭素数2～30の置換基を有してもよいアルケニル基、又は炭素数2～30の置換基を有してもよいアルキニル基を表す。Mは、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子、又は、亜鉛原子を表す。)で表される有機金属試薬で処理し、必要に応じて脱保護を行うことを特徴とする、下記式(6)

【化8】



(式中、 $R^3$ 及び\*は前記と同じ。 $P^2$ は前記 $P^1$ 又は水素原子を表す。)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法。

【請求項8】式(5)において、Mがリチウム、ナトリウム、 $MgCl$ 、 $MgBr$ 、 $ZnCl$ 又は $ZnBr$ である請求項7記載の製造法。

【請求項9】下記式(7)



(式中、 $R^4$ は、炭素数1～30の置換基を有してもよいアルキル基、炭素数7～30の置換基を有してもよいアラルキル基、又は炭素数6～30の置換基を有してもよいアリール基を表す。)で表されるチオール化合物を用いて脱保護を行い、式(6)で表される化合物において、 $P^2$ が水素原子である化合物を得る請

求項 7 又は 8 記載の製造法。

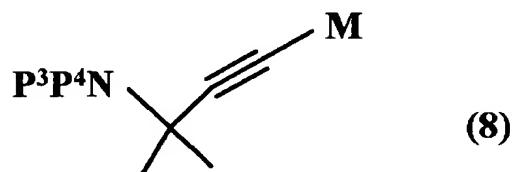
【請求項 1 0】式 (7) で表されるチオール化合物がチオフェノールである請求項 9 記載の製造法。

【請求項 1 1】金属アルコキシドを用いて脱保護を行い、式 (6) で表される化合物において、 $P^2$  が水素原子である化合物を得る請求項 7 又は 8 記載の製造法。

【請求項 1 2】金属アルコキシドが、アルカリ金属のアルコキシドである請求項 1 1 記載の製造法。

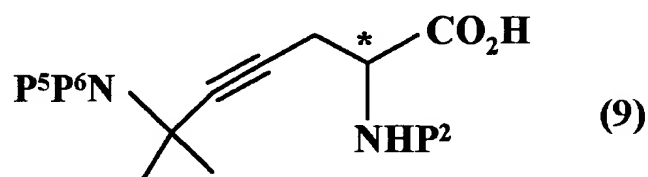
【請求項 1 3】式 (5) で表される有機金属試薬が、下記式 (8)

【化 9】



(式中、M は前記に同じ。 $P^3$  及び  $P^4$  は、独立して、水素原子又はアミノ基の保護基を表すか、もしくは一緒になってアミノ基の保護基を表す。) で表される金属アセチリドであり、式 (6) で表される化合物として、下記式 (9)

【化 1 0】



(式中、 $P^5$  及び  $P^6$  は、独立して、それぞれ、前記  $P^3$  及び  $P^4$ 、又は、水素原子を表す。 $P^2$  は、前記  $P^1$  又は水素原子を表す。\* は、不整炭素の位置を表す。) で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩を製造する請求項 7 ~ 1 2 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 1 4】式 (8) で表される金属アセチリドを、下記式 (1 0)

【化 1 1】

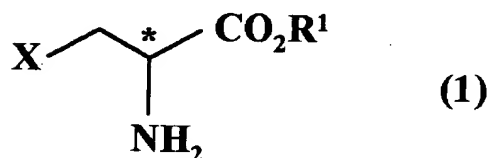


(式中、 $\text{P}^3$ 及び $\text{P}^4$ は、前記と同じ。)で表される3, 3-ジメチルプロパルギルアミン又はその保護体を、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミドの少なくとも一つで処理する事により調製する請求項13記載の製造法。

【請求項15】式(8)及び式(10)の $\text{P}^3$ が水素原子、 $\text{P}^4$ がベンジル基である請求項13又は14記載の製造法。

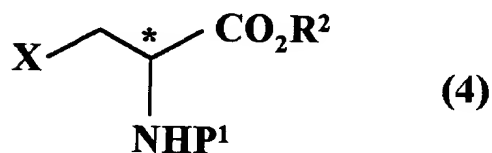
【請求項16】下記式(1)

【化 1 2】



(式中、X、 $\text{R}^1$ 、及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその塩のアミノ基を保護し、必要に応じエステル加水分解することにより、下記式(4)

【化 1 3】



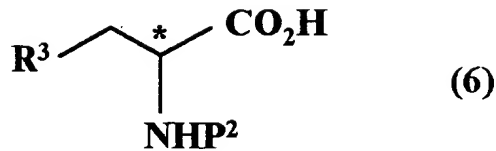
(式中、X、 $\text{R}^2$ 、及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性N-保護-3-ハロアラニン誘導体またはその塩を製造し、更に、下記式(5)



(式中、 $\text{R}^3$ は前記と同じ。)で表される有機金属試薬で処理し、必要に応じて脱保護及び/又はエステル加水分解することを特徴とする、下記式(6)



【化 14】



(式中、 $\text{R}^3$ 及び $\text{P}^2$ は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法。

【請求項 17】式(1)において、Xが塩素原子である請求項 16 記載の製造法。

【請求項 18】式(5)において、Mがリチウム、ナトリウム、 $\text{MgCl}$ 、 $\text{MgBr}$ 、 $\text{ZnCl}$ 又は $\text{ZnBr}$ のいずれかである請求項 16 又は 17 記載の製造法。

【請求項 19】下記式(7)



(式中、 $\text{R}^4$ は前記と同じ。)で表されるチオール化合物を用いて脱保護を行い、式(6)で表される化合物において、 $\text{P}^2$ が水素原子である化合物を得る請求項 16～18 いずれかに記載の製造法。

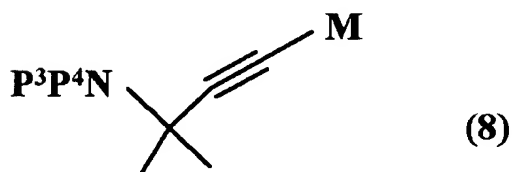
【請求項 20】式(7)で表されるチオール化合物がチオフェノールである請求項 19 記載の製造法。

【請求項 21】金属アルコキシドを用いて脱保護を行い、式(6)で表される化合物において、 $\text{P}^2$ が水素原子である化合物を得る請求項 16～18 いずれかに記載の製造法。

【請求項 22】金属アルコキシドが、アルカリ金属のアルコキシドである請求項 21 記載の製造法。

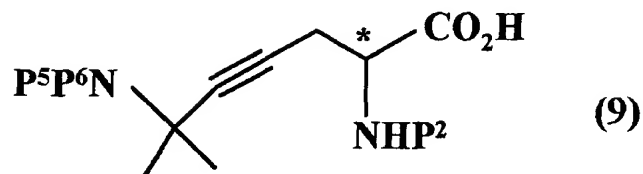
【請求項 23】式(5)で表される有機金属試薬が、下記式(8)

【化 15】



(式中、M、 $P^3$ 、及び $P^4$ は前記と同じ。)で表される金属アセチリドであり、式(6)で表される化合物として下記式(9)

【化16】



(式中、 $P^2$ 、 $P^5$ 、 $P^6$ 、及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体またはその塩を得る請求項16~22いずれかに記載の製造法。

【請求項24】式(8)で表される金属アセチリドを、下記式(10)

【化17】

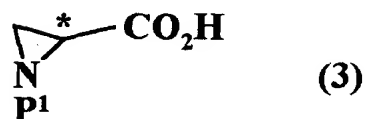


(式中、 $P^3$ 及び $P^4$ は、前記と同じ。)で表される3,3-ジメチルプロパルギルアミン又はその保護体を、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミドのうち少なくとも一つで処理する事により調製する請求項23記載の製造法。

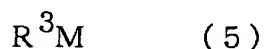
【請求項25】式(8)の $P^3$ が水素原子、 $P^4$ がベンジル基である請求項23又は24記載の製造法。

【請求項26】下記式(3)

【化18】



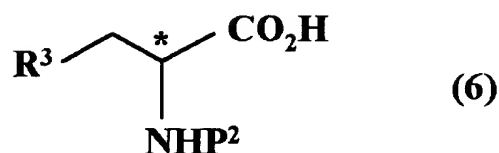
(式中、 $P^1$ 及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を、下記式(5)



(式中、 $R^3$ 及びMは前記と同じ。)で表される有機金属試薬で処理し、必要に

応じて脱保護を行うことを特徴とする、下記式 (6)

【化 1 9】



(式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{P}^2$ 、及び\*は前記と同じ。) で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法。

【請求項 2 7】式 (5) において、M がリチウム、ナトリウム、 $\text{MgCl}$ 、 $\text{MgBr}$ 、 $\text{ZnCl}$  又は  $\text{ZnBr}$  である請求項 2 6 記載の製造法。

【請求項 2 8】下記式 (7)



(式中、 $\text{R}^4$ は前記と同じ。) で表されるチオール化合物を用いて脱保護を行い、式 (6) で表される化合物において、 $\text{P}^2$ が水素原子である化合物を得る請求項 2 6 又は 2 7 記載の製造法。

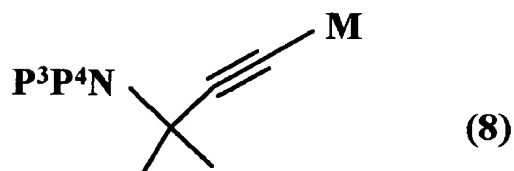
【請求項 2 9】式 (7) で表されるチオール化合物がチオフェノールである請求項 2 8 記載の製造法。

【請求項 3 0】金属アルコキシドを用いて脱保護を行い、式 (6) で表される化合物において、 $\text{P}^2$ が水素原子である化合物を得る請求項 2 6 又は 2 7 記載の製造法。

【請求項 3 1】金属アルコキシドが、アルカリ金属のアルコキシドである請求項 3 0 記載の製造法。

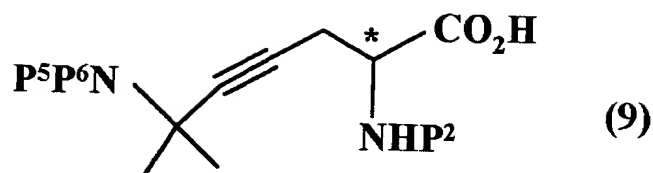
【請求項 3 2】式 (5) で表される有機金属試薬が、下記式 (8)

【化 2 0】



(式中、M、 $\text{P}^3$ 、及び $\text{P}^4$ は前記と同じ。) で表される金属アセチリドであり、式 (6) で表される化合物として、下記式 (9)

【化 2 1】



(式中、 $P^2$ 、 $P^5$ 、 $P^6$ 、及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩を製造する請求項 26～31 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 33】式 (8) で表される金属アセチリドを、下記式 (10)

【化 2 2】

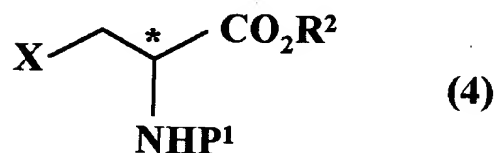


(式中、 $P^3$ 及び $P^4$ は、前記と同じ。)で表される 3, 3-ジメチルプロパルギルアミン又はその保護体を、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミドの少なくとも一つで処理する事により調製する請求項 32 記載の製造法。

【請求項 34】式 (8) の  $P^3$  が水素原子、 $P^4$  がベンジル基である請求項 32 又は 33 記載の製造法。

【請求項 35】下記式 (4)

【化 2 3】

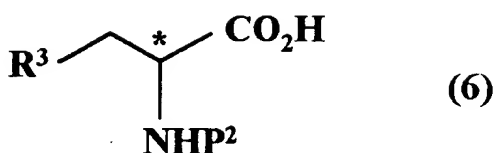


(式中、 $X$ 、 $R^2$ 、 $P^1$ 、及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性 N-保護-3-ハロアラニン誘導体またはその塩を、下記式 (5)



(式中、 $R^3$ 及び $M$ は前記と同じ。)で表される有機金属試薬で処理し、必要に応じて脱保護及び／又はエステル加水分解することを特徴とする、下記式 (6)

【化 2 4】



(式中、 $\text{R}^3$ 及び $\text{P}^2$ は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法。

【請求項 3 6】式 (4) において、 $\text{X}$  が塩素原子である請求項 3 5 記載の製造法。

【請求項 3 7】式 (5) において、 $\text{M}$  がリチウム、ナトリウム、 $\text{MgCl}$ 、 $\text{MgBr}$ 、 $\text{ZnCl}$  又は  $\text{ZnBr}$  のいずれかである請求項 3 5 又は 3 6 記載の製造法。

【請求項 3 8】下記式 (7)



(式中、 $\text{R}^4$ は前記と同じ。)で表されるチオール化合物を用いて脱保護を行い、式 (6) で表される化合物において、 $\text{P}^2$  が水素原子である化合物を得る請求項 3 5 ～ 3 7 いずれかに記載の製造法。

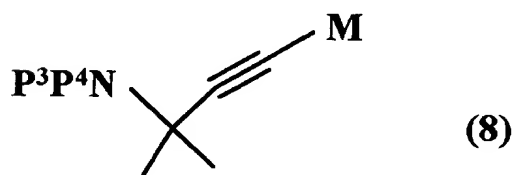
【請求項 3 9】式 (7) で表されるチオール化合物がチオフェノールである請求項 3 8 記載の製造法。

【請求項 4 0】金属アルコキシドを用いて脱保護を行い、式 (6) で表される化合物において、 $\text{P}^2$  が水素原子である化合物を得る請求項 3 5 ～ 3 7 いずれかに記載の製造法。

【請求項 4 1】金属アルコキシドが、アルカリ金属のアルコキシドである請求項 4 0 記載の製造法。

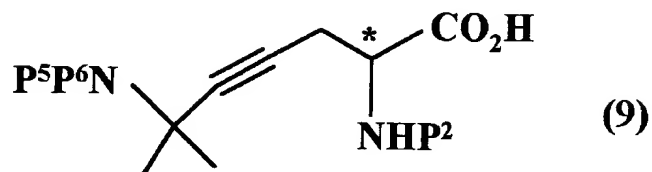
【請求項 4 2】式 (5) で表される有機金属試薬が、下記式 (8)

【化 2 5】



(式中、M、 $P^3$ 、及び $P^4$ は前記と同じ。)で表される金属アセチリドであり、式(6)で表される化合物として下記式(9)

【化26】



(式中、 $P^2$ 、 $P^5$ 、 $P^6$ 、及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体またはその塩を得る請求項35～41いずれかに記載の製造法。

【請求項43】式(8)で表される金属アセチリドを、下記式(10)

【化27】

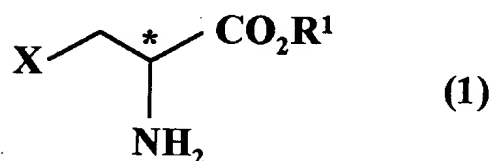


(式中、 $P^3$ 及び $P^4$ は、前記と同じ。)で表される3,3-ジメチルプロパルギルアミン又はその保護体を、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミドのうち少なくとも一つで処理する事により調製する請求項42記載の製造法。

【請求項44】式(8)の $P^3$ が水素原子、 $P^4$ がベンジル基である請求項42又は43記載の製造法。

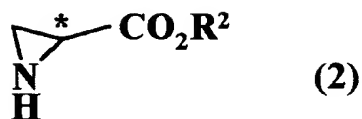
【請求項45】下記式(1)

【化28】



(式中、X、 $R^1$ 、及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその塩を用いて、塩基存在下、下記式(2)

【化 2 9】



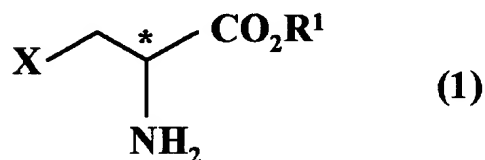
(式中、 $R^2$ 及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩を製造する方法において、塩基としてアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物を用い、水存在下、70℃以上の温度で分子内環化反応を行い、必要に応じエステル加水分解することを特徴とする、光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩の製造法。

【請求項 4 6】塩基がアルカリ金属水酸化物である請求項 4 5 記載の製造法。

【請求項 4 7】水及び塩基を含有する混合物中に、光学活性 3-ハロアラニン誘導体又はその塩を添加する請求項 4 5 又は 4 6 記載の製造法。

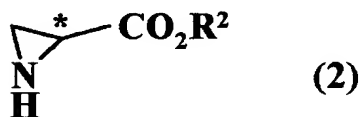
【請求項 4 8】下記式 (1)

【化 3 0】



(式中、X、 $R^1$ 、及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性 3-ハロアラニン誘導体又はその塩を用いて、塩基存在下、下記式 (2)

【化 3 1】

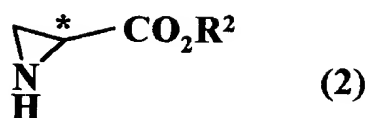


(式中、 $R^2$ 及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩を製造する方法において、塩基としてアミンを用いて分子内環化反応を行い、必要に応じエステル加水分解することを特徴とする、光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩の製造法。

【請求項 4 9】アミンが脂肪族アミンである請求項 4 8 記載の製造法。

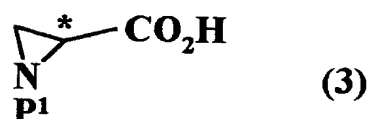
【請求項 5 0】請求項 4 5～4 9 いずれかに記載の方法で製造した下記式 (2)

【化 3 2】



(式中、 $R^2$ 及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩を、塩基存在下、2位及び/又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニルクロリドで処理し、必要に応じエステル加水分解することを特徴とする、下記式(3)

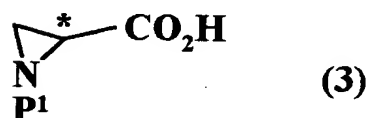
【化 3 3】



(式中、 $P^1$ 及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造法。

【請求項 5 1】下記式(3)

【化 3 4】

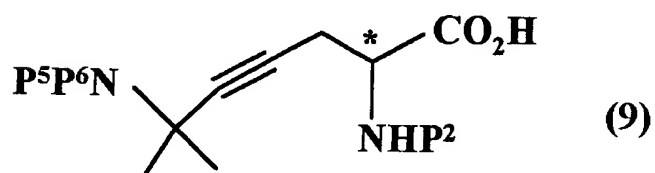


(式中、 $P^1$ 及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩。

【請求項 5 2】 $P^1$ が、2-ニトロベンゼンスルホニル基又は4-ニトロベンゼンスルホニル基である請求項 5 1 記載の化合物。

【請求項 5 3】下記式(9)

【化 3 5】





(式中、 $P^2$ 、 $P^5$ 、 $P^6$ 、及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体はその塩。

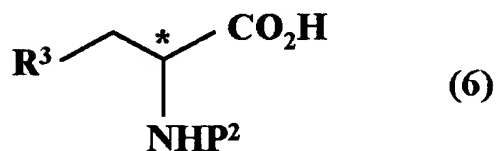
【請求項 5 4】 $P^2$ が2-ニトロベンゼンスルホニル基又は4-ニトロベンゼンスルホニル基である請求項 5 3 記載の化合物。

【請求項 5 5】 $P^2$ が水素原子である請求項 5 3 記載の化合物。

【請求項 5 6】 $P^5$ が水素原子、 $P^6$ がベンジル基である請求項 5 3 ～ 5 5 記載の化合物。

【請求項 5 7】 $P^2$ が2-ニトロベンゼンスルホニル基又は4-ニトロベンゼンスルホニル基である下記式 (6)

【化 3 6】



(式中 $R^3$ は前記に同じ)で表されるN-保護光学活性アミノ酸誘導体の塩を含む水溶液を酸で中和晶析する事により遊離状態の化合物 (6) を得ることを特徴とする式 (6) で表される化合物の晶析方法。

【請求項 5 8】N-保護光学活性アミノ酸誘導体の塩がアルカリ金属塩である請求項 5 7 記載の晶析方法。

【請求項 5 9】アルカリ金属塩がリチウム塩である請求項 5 8 記載の晶析方法。

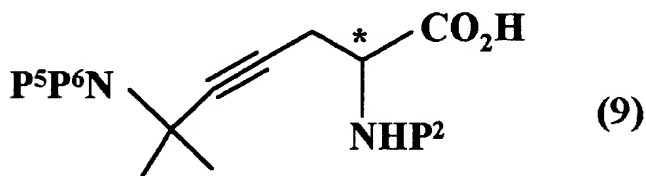
【請求項 6 0】酸がハロゲン化水素酸である請求項 5 7 ～ 5 9 記載の晶析方法。

【請求項 6 1】ハロゲン化水素酸が塩化水素である請求項 6 0 記載の晶析方法。

【請求項 6 2】水と相溶性のある有機溶媒を共存させておこなう請求項 5 7 ～ 6 1 記載の晶析方法。

【請求項 6 3】式 (6) で表される化合物が、下記式 (9)

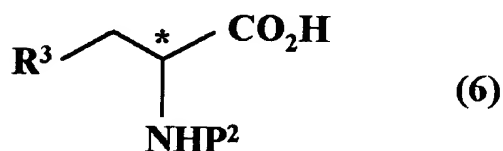
【化 3 7】



(式中、 $P^2$ は2-ニトロベンゼンスルホニル基又は4-ニトロベンゼンスルホニル基、 $P^5$ 、 $P^6$ 、及び\*は前記と同じ。)で表されるN-保護光学活性アミノ酸誘導体の塩である請求項57～62記載の晶析方法。

【請求項64】 $P^2$ が水素原子である下記式(6)

【化38】



(式中 $R^3$ は前記に同じ)で表される光学活性アミノ酸誘導体のアルカリ金属塩を含む溶液を、ハロゲン化アルカリ金属塩類を用いて塩析させることにより化合物(6)のアルカリ金属塩を得ることを特徴とする式(6)で表される化合物の晶析方法。

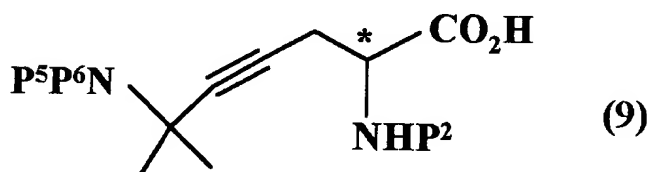
【請求項65】光学活性アミノ酸誘導体のアルカリ金属塩がリチウム塩である請求項64記載の晶析方法。

【請求項66】ハロゲン化アルカリ金属塩が塩化リチウムである請求項64又は65記載の晶析方法。

【請求項67】水と相溶性のある有機溶媒を共存させておこなう請求項64～66記載の晶析方法。

【請求項68】式(6)で表される化合物が、下記式(9)

【化39】



(式中、 $P^2$ は水素原子、 $P^5$ 、 $P^6$ 、及び\*は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体の塩である請求項64～67記載の晶析方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、農薬の中間体や生理活性物質等として有用な光学活性アミノ酸誘導体、光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸、及び、光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体、更に、これらの塩の製法に関する。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

光学活性な天然又は非天然アミノ酸誘導体には、医薬、農薬の中間体や生理活性物質等として有用な化合物が数多く知られており、それらの効率的な製造法の開発は今もなお重要な課題である。有力な方法の一つとして、光学活性なセリンの $\beta$ 位のOH基を活性化し、求核剤もしくは親電子剤と反応させる方法がいくつか報告されている。

#### 【0003】

例えば、

(一) 光学活性N-トシル-アジリジン-2-カルボン酸誘導体とトリメチルシリルアセチレンのリチウムアセチリドを反応させる方法 (Tetrahedron Lett. 36巻、151、(1995))。

(二) 光学活性N-保護-3-ヨード-アラニンエステルと求核剤の反応により3位を置換する方法 (Tetrahedron, 41巻、1833 (1985))

(三) 光学活性N-保護-3-ヨード-アラニンエステルを有機亜鉛化合物とした後、求電子試薬と反応させる方法 (J. O. C. 57巻、3397 (1992))

(四) セリン誘導体より $\beta$ -ラクタム誘導体又はサルファアミデート誘導体を製造し求核試薬を反応させる方法 (J. Am. Chem. Soc. 107巻、7105 (1985))

(五) セリン誘導体から光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸エステルを合成し、有機銅試薬を反応させる方法 (特開平7-252202)

等が挙げられる。

#### 【0004】

また、アジリジン-2-カルボン酸を製造する方法として、3-ハロアラニン

またはそのエステル、或いはこれらの鉍酸塩を、水または含水有機溶媒中、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、或いはアンモニア水で処理する方法（特公昭 6 0 - 3 9 3 5 7 号公報）が知られている。

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、光学活性なセリンの  $\beta$  位の OH 基を活性化し、求核剤もしくは親電子剤と反応させる方法において、上記（一）の方法は、大過剰の金属アセチリド試薬が必要でありかつ低収率であることから、工業的に有利な方法ではない。更に、多段階で基質を合成する必要があり、煩雑である。

【 0 0 0 6 】

また、（二）から（五）の方法も、いずれも多段階で基質を合成することが必要であり煩雑である。更に、生成物の光学純度を維持するためには、求核剤として塩基性の低い有機銅試薬を低温で反応させることが必要であり、なおかつ部分的なラセミ化を避けることができない。また、官能基選択性も不十分でありエステル基とも反応した生成物が副生する。

【 0 0 0 7 】

以上のように、いずれの方法も光学活性天然又は非天然アミノ酸誘導体の工業的製法としては解決すべき課題を有しており、高価な試薬及び煩雑な操作を必要としない、工業的に実施可能な光学活性天然又は非天然アミノ酸誘導体の製造法の開発が望まれていた。

【 0 0 0 8 】

更に、上記のアジリジン-2-カルボン酸の製造法については、その操作及び分析法が上記公報の実施例に記載されているが、本発明者らが適切な分析法を確立した上で、詳細に追試したところ、記載されている収率を得るのは非常に難しく、工業的規模で効率的にアジリジン-2-カルボン酸を製造する上で大きな問題があることも分かった。

【 0 0 0 9 】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記に鑑み、容易に入手可能な光学活性 3-ハロアラニン誘導体

、特に光学活性 3-クロロアラニン誘導体を原料に用いて、効率的に光学活性天然又は非天然アミノ酸誘導体を製造する方法について鋭意検討した結果、光学活性 3-ハロアラニン誘導体、特に光学活性 3-クロロアラニン誘導体を用いて、2 位及び／又は 4 位がニトロ基で置換されたベンゼンスルホニル基でアミノ基が保護された光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体、又は、2 位及び／又は 4 位がニトロ基で置換されたベンゼンスルホニル基でアミノ基が保護された光学活性 3-ハロアラニン誘導体を経由することにより、極めて効率的に且つ高い光学純度で、天然又は非天然アミノ酸誘導体を製造できることを見いだした。

【0010】

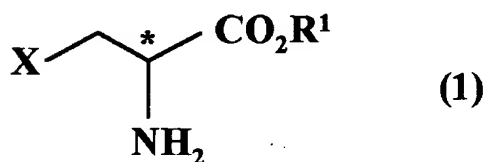
更に、光学活性 3-ハロアラニン誘導体、特に光学活性 3-クロロアラニン誘導体を原料に用いて、効率的に光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体を製造する方法について鋭意検討した結果、光学活性 3-ハロアラニン誘導体、特に光学活性 3-クロロアラニン誘導体を用いて、所定の塩基性条件下、反応を行うことにより、極めて収率良く、光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体を製造できることを見いだした。

【0011】

すなわち、本発明は、下記式 (1)

【0012】

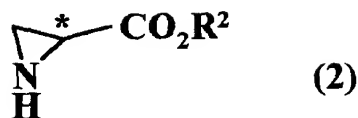
【化 40】



(式中、Xは、ハロゲン原子を表す。R<sup>1</sup>は、水素原子、又は、-CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>で表される構造に含まれることによって、カルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる 1 価の有機基を表す。\*は、不整炭素の位置を表す。)で表される光学活性 3-ハロアラニン誘導体又はその塩を、塩基存在下、分子内環化反応を行い、必要に応じエステル加水分解することにより、下記式 (2)

【0013】

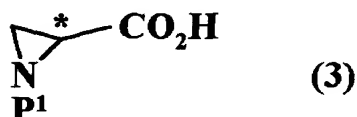
【化 4 1】



(式中、\* は、前記と同じ。R<sup>2</sup>は、前記R<sup>1</sup>又は水素原子を表す) で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩を、2位の立体配置を保ったまま製造し、次いでアミノ基を保護し、必要に応じエステル加水分解することにより、下記式(3)

【0 0 1 4】

【化 4 2】



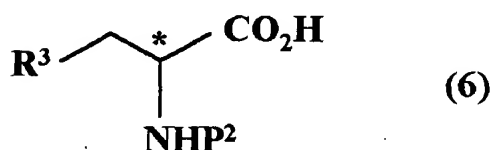
(式中、\* は、前記と同じ。P<sup>1</sup>は、2位及び/又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。) で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を製造し、更に、下記式(5)



(式中、R<sup>3</sup>は、炭素数1～30の置換基を有してもよい環状若しくは非環状のアルキル基、炭素数7～30の置換基を有してもよいアラルキル基、炭素数6～30の置換基を有してもよいアリール基、炭素数2～30の置換基を有してもよいアルケニル基、又は炭素数2～30の置換基を有してもよいアルキニル基を表し、Mは、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子、又は、亜鉛原子を表す。) で表される有機金属試薬で処理し、必要に応じて脱保護を行うことからなる、下記式(6)

【0 0 1 5】

【化 4 3】



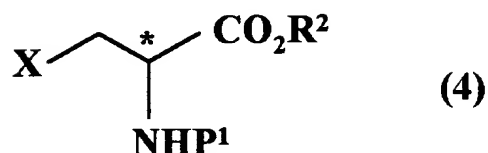
(式中、R<sup>3</sup> 及び\* は、前記と同じ。P<sup>2</sup> は、前記 P<sup>1</sup> 又は水素原子を表す。) で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法である。

【0016】

また、本発明は、上記式(1)で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその塩のアミノ基を保護し、必要に応じエステル加水分解することにより、下記式(4)

【0017】

【化44】



(式中、X 及び\* は、前記と同じ。R<sup>2</sup> は、前記 R<sup>1</sup> 又は水素原子を表す。P<sup>1</sup> は、2位及び/又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。) で表される光学活性N-保護-3-ハロアラニン誘導体又はその塩を製造し、これを塩基存在下、分子内環化させ、必要に応じエステル加水分解することにより、上記式(3)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を製造し、更に、これを上記式(5)で表される有機金属試薬で処理し、必要に応じて脱保護を行うことからなる、上記式(6)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法でもある。

【0018】

また、本発明は、上記式(1)で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその塩のアミノ基を保護し、必要に応じてエステル加水分解することにより、上記式(4)で表される光学活性N-保護-3-ハロアラニン誘導体又はその塩を製造し、これを上記式(5)で表される有機金属試薬と処理し、必要に応じ脱保護及び/又はエステル加水分解することによる、上記式(6)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法でもある。

【0019】

更に、本発明は、上記式(1)で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその塩を用いて、塩基存在下、上記式(2)で表される光学活性アジリジン-

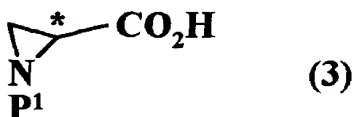
2-カルボン酸誘導体又はその塩を製造する方法において、塩基としてアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物を用い、水存在下、70℃以上の温度で分子内環化反応を行い、必要に応じエステル加水分解することを特徴とする、光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩の製造法でもあり、又、本発明は、上記式(1)で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその塩を用いて、塩基存在下、上記式(2)で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩を製造する方法において、塩基としてアミンを用いて分子内環化反応を行い、必要に応じエステル加水分解することを特徴とする、光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩の製造法でもある。

【0020】

尚、上記式(3)で表されるN-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩は、本発明者らにより光学活性アミノ酸誘導体製造における有用性が確認された新規化合物である。すなわち、本発明は、下記式(3)

【0021】

【化45】



(式中、P<sup>1</sup>は、2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。\*は、不整炭素の位置を表す。)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩でもある。

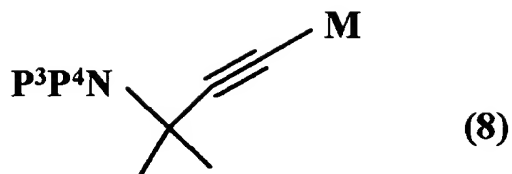
【0022】

また、上記式(3)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩に、下記式(8)

【0023】



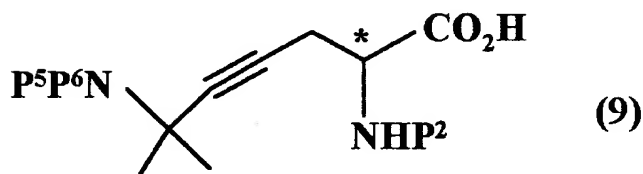
【化 4 6】



(式中、Mは、アルカリ金属、ハロゲン化アルカリ金属、又は、ハロゲン化亜鉛を表す。P<sup>3</sup>及びP<sup>4</sup>は、独立して、水素原子又はアミノ基の保護基を表すか、もしくは一緒になってアミノ基の保護基を表す。) で表される金属アセチリドを反応させて生じる、下記式 (9)

【0 0 2 4】

【化 4 7】



(式中、P<sup>5</sup>及びP<sup>6</sup>は、独立して、それぞれ、前記P<sup>3</sup>及びP<sup>4</sup>、又は、水素原子を表す。P<sup>3</sup>及びP<sup>4</sup>は、独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、一緒になってアミノ基の保護基を表す。P<sup>2</sup>は、前記P<sup>1</sup>又は水素原子を表す。) で表される光学活性アミノ酸誘導体またはその塩は、天然又は非天然アミノ酸誘導体を製造するうえで特に有用な新規化合物である。すなわち、本発明は、上記式 (9) で表される光学活性アミノ酸誘導体またはその塩でもある。

【0 0 2 5】

## 【発明の実施の形態】

以下に本発明を詳細に説明する。本発明は、下記図 1 で表される。

【0 0 2 6】

## 【図 1】

まず、工程 (a) について説明する。

【0 0 2 7】

本工程では、式 (1) で表される光学活性 3-ハロアラニン誘導体 (化合物 (

1)とも称する)又はその塩を、塩基の存在下に分子内環化し、必要に応じエステル加水分解することにより、2位の立体配置を保持したまま、式(2)で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体(化合物(2)とも称する)又はその塩を調製する。

## 【0028】

上記化合物(1)において、Xは、ハロゲン原子を表し、例えば、具体的には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、好ましくは塩素原子である。又、 $R^1$ は、水素原子、又は、 $-CO_2R^1$ で表される構造に含まれることによって、カルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基を表す。上記1価の有機基としては、カルボキシル基を保護する効果を持つものであれば特に限定されず、例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス第2版(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2nd Ed.)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ(JOHN WILEY & SONS)出版(1991年)等に記載されている保護基等から選ぶことができる。例えば、アルキル基、アラルキル基等を挙げることができるが、一般的には、低級アルキル基、ベンジル基等が好ましく用いられる。特に、炭素数1~4の低級アルキル基が好ましく、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基等が好適であり、なかでも、メチル基、エチル基が好適であり、とりわけ、メチル基が好適である。

## 【0029】

従って、化合物(1)としては、例えば、L-3-クロロアラニン、D-3-クロロアラニン、L-3-ブロモアラニン、D-3-ブロモアラニン、L-3-ヨードアラニン、D-3-ヨードアラニン等の光学活性3-ハロアラニン、及び、これらのメチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル等の炭素数1~4の低級アルキルエステル等を含むアルキルエステルやベンジルエステル等を含むアラルキルエステルなど、種々の光学活性3-ハロアラニンエステルを挙げることができる。なかでも、好ましくは、L-3-クロロアラニンやそのエステル(例えば、L-3-クロロアラニンメチルエステル等)であり、特に好ましくは、L-3-クロロアラニンである。

## 【 0 0 3 0 】

これらの化合物は種々の方法で製造することができ、例えば、好ましい化合物である L-3-クロロアラニン、L-セリンをクロル化することにより容易に製造できるし（特願平 1 0 - 1 8 6 3 1 4）、又、L-セリンをメチルエステル化、次いでクロル化した後、エステル加水分解することによっても製造できる。また、好ましい化合物である L-3-クロロアラニンメチルエステルは、L-セリンをクロル化することにより、L-3-クロロアラニンに変換した後、これをメチルエステル化することにより製造することができるし、又、L-セリンをメチルエステル化した後、クロル化することによっても製造することができる。

## 【 0 0 3 1 】

上記化合物（1）の塩としては、特に制限されず、化合物（1）が光学活性 3-ハロアラニンである場合、すなわち、式（1）において  $R^1$  が水素原子である場合は、化合物（1）と酸との塩、或いは、化合物（1）と塩基との塩を用いることができ、又、化合物（1）が光学活性 3-ハロアラニンエステルである場合、すなわち、式（1）において  $R^1$  がカルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる 1 価の有機基である場合は、化合物（1）と酸との塩を用いることができる。

## 【 0 0 3 2 】

上記化合物（2）の塩としては、特に制限されず、化合物（2）が光学活性 アジリジン-2-カルボン酸である場合、すなわち、式（2）において  $R^1$  が水素原子である場合は、化合物（2）と酸との塩、或いは、化合物（2）と塩基との塩を用いることができ、又、化合物（2）が光学活性 アジリジン-2-カルボン酸エステルである場合、すなわち、式（2）において  $R^2$  がカルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる 1 価の有機基である場合は、化合物（2）と酸との塩を用いることができる。

## 【 0 0 3 3 】

上記化合物（1）又は（2）と酸との塩としては、特に限定されないが、例えば、塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩；蟻酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、クロロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、フルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メ

タンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。一般に、塩酸塩等の無機酸塩が好適に用いられる。

## 【0034】

また、上記化合物(1)又は(2)と塩基との塩としては、特に限定されないが、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、イソプロピルアミン塩、ピリジン塩、アニリン塩等のアミン塩；無置換アンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩等のアンモニウム塩等を挙げることができる。なかでも、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩やアミン塩が好ましく、特に、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、イソプロピルアミン塩等のアミン塩が好ましい。

## 【0035】

尚、後述する化合物においても、その塩とは、特にことわりのない限り上記と同様の酸との塩、或いは塩基との塩を表す。

## 【0036】

化合物(2)における塩の種類は、化合物(1)における塩の種類と、同じであっても良く、又、異なっても良いが、本反応は塩基存在下に実施されることや化合物(2)が酸性条件では安定性が低下する傾向にあることから、一般に、化合物(2)は、上記の酸との塩であるよりも、遊離状態であるか、又は、上記の塩基との塩であるのが好ましい。なかでも、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩やアミン塩が好ましく、特に、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、イソプロピルアミン塩等のアミン塩が好ましい。

## 【0037】

言うまでもなく、反応終了後、別途、酸又は塩基を使用して、所望の塩を形成させる、或いは、所望の塩に変換することもできるし、また、遊離状態に変換す

ることもできる。

【0038】

本工程において、環化反応は塩基の存在下に行う。塩基としては、特に限定されないが、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水素化リチウム、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド；*n*-ブチルリチウム等の有機リチウム；リチウムジイソプロピルアミド等の有機リチウムアミド；マグネシウムジイソプロピルアミド等の有機マグネシウムアミド；*n*-ブチルマグネシウムクロリド、*tert*-ブチルマグネシウムクロリド等のグリニヤール試薬；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジイソプロピルアミン、ジエチルアミン、イソプロピルアミン、*n*-ブチルアミン、ピリジン、アニリン等のアミン；水酸化アンモニウム（又は、アンモニア）、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化テトラエチルアンモニウム、水酸化テトラメチルアンモニウム等の水酸化アンモニウム塩類等を挙げることができる。なかでも、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物やアミンが好ましく、特に、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルアミン、イソプロピルアミン等のアミンが好ましい。尚、好適な塩基の種類は、後述する反応溶媒の種類により適宜選択できる。

【0039】

塩基の使用量は、使用する化合物（1）が遊離状態であるか、上記の塩であるかによって異なる。遊離状態の化合物（1）に対しては、式（1）における  $R^1$ 、及び、式（2）における  $R^2$  がともに水素原子である場合は、一般に2当量以上使用するのが好ましく、又、 $R^1$  及び  $R^2$  がともにカルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基である場合は、一般に1当量以上

使用するのが好ましい。また、式（１）における $R^1$ がカルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる１価の有機基であって、式（２）における $R^2$ が水素原子である時は、一般に２当量以上使用するのが好ましい。使用する塩基量の上限は、経済性、次反応に用いる場合の都合の良さ等を考慮して、一般に１０当量以下であり、好ましくは５当量以下である。尚、言うまでもなく、分子内環化反応に加えて、エステル加水分解を同時に行う場合は、形成したカルボキシル基が１当量の塩基を消費するため、一般に、１当量以上多く使用するのが好適である。

## 【 0 0 4 0 】

用いる塩基量をより具体的に説明すると、例えば、遊離の３－ハロアラニンを用いる場合は一般に２当量以上であり、３－ハロアラニン塩酸塩を用いる場合は一般に３当量以上であり、３－ハロアラニンリチウム塩を用いる場合は１当量以上である。また、例えば、遊離の３－ハロアラニンメチルエステルを用いて分子内環化反応を行う場合は一般に１当量以上であり、３－ハロアラニンメチルエステル塩酸塩を用いて分子内環化反応を行う場合は一般に２当量以上であるが、本反応においてエステル加水分解も併せて行うことにより、式（２）において、 $R^2$ が水素原子である化合物（２）を得る時は、例えば、遊離の３－ハロアラニンメチルエステルを用いる場合は一般に２当量以上であり、３－ハロアラニンメチルエステルの塩酸塩を用いる場合は一般に３当量以上である。

## 【 0 0 4 1 】

反応は、通常、溶媒中で行われ、水中、有機溶媒中、又は、有機溶媒と水の混合溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、特に制限されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、*tert*-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチル－２－ピロリドン等の極性非プロトン溶媒等を挙げることができる。本反応は、なかでも、水存在下に実施するのが好ましい。従って、水中、又は、有機溶媒と水の混合

溶媒中で行うのが好ましく、なかでも、水中、又は、水と相溶性のある有機溶媒と水との混合溶媒中で行うのが好ましい。

【 0 0 4 2 】

反応温度は、一般に 0℃ 以上であるが、反応速度の観点から、通常は 2 0℃ 以上である。上限は、その反応系における溶媒の沸点である。

【 0 0 4 3 】

反応は、試剤の混合終了後、通常 2 4 時間以内、好ましくは 1 0 時間以内、より好ましくは 5 時間以内に完了させることができる。

【 0 0 4 4 】

本反応においては、塩基性条件下、生成した上記化合物（2）は安定であるが、上記化合物（2）が生成する過程で、上記化合物（1）からハロゲン化水素が脱離したオレフィン化合物、或いは、その類似物・類縁物等が副生する傾向にある。これら副生物の形成を最小化して化合物（2）又はその塩をの収率を最大化するためには、限られた反応条件で反応を実施することが必要であり、特に以下の 2 つの方法が好適である。

【 0 0 4 5 】

方法 1：ひとは、塩基としてアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物を用い、水存在下、7 0℃ 以上で反応を行う方法である。この方法で用いる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等を用いることができるが、なかでも水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が好適である。これら金属水酸化物は、他の塩基等を水と接触させることによって形成させてもよい。反応は、水溶液中で実施するのが好ましいが、言うまでもなく、悪影響のない範囲で有機溶媒を含んでいても良い。反応時の濃度は、溶媒に対する化合物（1）の濃度として、通常 1 0 W/V % 以下であるが、好ましくは 7. 5 W/V % 以下、とりわけ 5 W/V % 以下が好ましい。反応温度は、通常 7 0℃ 以上であるが、好ましくは 8 0℃ 以上、より好ましくは 9 0℃ 以上である。反応温度の上限は、反応系における沸点である。

【 0 0 4 6 】

本方法においては、化合物（１）又はその塩を速やかに分子内環化反応に適した上記の塩基性条件下におくのが好ましく、工業的規模での生産においては、（ある程度の操作時間を要することから）、上記塩基の水溶液中に、上記化合物（１）又はその塩を添加するのが好ましい。従って、最も簡便で好ましいのは、上記の好ましい温度に維持した上記塩基水溶液に、上記化合物（１）又はその塩を添加する態様である。この場合、一般に、塩基は、最初から全量を加えておくのが好ましい。必要に応じ、塩基を、分割添加、又は、連続添加することもできるが、この場合、通常、化合物（１）と塩基との前記の好ましい量比を維持するのが良い。使用するアルカリ金属水酸化物の塩基量は、 $R^1$ が水素原子である遊離状態の上記化合物（１）に対して２当量以上４当量未満、一般に２～３当量で好適に反応を進行させることができる。

尚、上記のように反応時の化合物（１）の濃度は低い方が好ましいが、このことにより、必ずしも反応の仕上がり時の化合物（２）またはその塩の濃度が制限されるわけではない。反応終了後、その反応液に化合物（１）又はその塩、及び、必要に応じて塩基を追加して反応を繰り返すことによって、化合物（２）またはその塩の反応の仕上がり濃度を高めることができる。

#### 【0047】

方法２：もうひとつの方法は、塩基として上記アミンを用いる方法である。アミンとしては特に限定されないが、例えば、３級アミンとしてはトリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミン等、２級アミンとしてはジイソプロピルアミンやジシクロヘキシルアミン等、１級アミンとしてはイソプロピルアミンやブチルアミン等のアミンを用いるのが好適であり、一般に脂肪族アミンが好ましく用いられる。これらアミンの使用が、副生物の形成を最小化するのに大きく寄与する。この場合は、上記アミンと上記化合物（１）又はその塩との接触方法は特に制限されない。言うまでもなく、上記アミンは、分割添加、又は、連続添加することもできる。反応は前記のように水中、又は、有機溶媒と水の混合溶媒中（好ましくは、水と相溶性のある有機溶媒と水との混合溶媒中）で行うのが好適である。反応温度は、通常２０℃以上、好ましくは３０℃以上、より好ましくは４０℃以上であり、上限は、反応系における沸点である。一般に、５０℃前後の温度で



好適に実施できる。尚、反応濃度は、特に制限されないが、溶媒（好ましくは、水）に対する化合物（１）の濃度として、通常 5 0 w / v % 以下であるが、好ましくは 3 0 w / v % 以下であり、とりわけ 2 0 w / v % 以下である。一般に 1 ~ 3 0 w / v %、好ましくは 3 ~ 2 0 w / v % 程度で実施できる。

## 【 0 0 4 8 】

上記方法 1 は、光学活性 3 - ハロアラニン又はその塩を分子内環化することにより光学活性アジリジン - 2 - カルボン酸又はその塩を製造する方法、或いは、光学活性 3 - ハロアラニンエステル又はその塩を分子内環化するとともにエステル加水分解も行って光学活性アジリジン - 2 - カルボン酸又はその塩を製造する方法として、好適に使用することができるが、特に光学活性 3 - ハロアラニン又はその塩を分子内環化することにより光学活性アジリジン - 2 - カルボン酸又はその塩を製造する方法として使われている。

## 【 0 0 4 9 】

また、上記方法 2 は、光学活性 3 - ハロアラニン又はその塩を分子内環化することにより光学活性アジリジン - 2 - カルボン酸又はその塩を製造する方法として好適に使用することができる。

## 【 0 0 5 0 】

上記方法 1 及び方法 2 によれば、高収率で、上記化合物（２）又はその塩を製造することができるが、工業的規模での製造に際して、操作のフレキシビリティ、運転管理の容易さ、ミスオペレーションの防止、極めて高収率で上記化合物（２）又はその塩を製造することができる等の観点から、とりわけ、方法 2 が好適である。

## 【 0 0 5 1 】

尚、上記方法により得られた光学活性アジリジン - 2 - カルボン酸エステル又はその塩は、言うまでもなく、別途、常法に従って、例えば、塩基性条件下、エステル加水分解することにより、光学活性アジリジン - 2 - カルボン酸又はその塩に導くことができる。

## 【 0 0 5 2 】

上記方法で得られた化合物（２）又はその塩は、反応液のまま、次工程に用い

ても良く、又、結晶として単離して、次工程に用いても良い。

特に、上記光学活性アジリジン-2-カルボン酸（式（2）において、 $R^2$ が水素原子である化合物（2））は、そのリチウム塩として、水と相溶性のある有機溶媒と水の混合溶媒中で（すなわち、水を富溶媒とし、水と相溶性のある有機溶媒を貧溶媒として）晶析することにより、上記リチウム塩の結晶として好適に単離・精製することができる。この場合、例えば、上記方法1において、塩基として水酸化リチウム等の塩基性のリチウム化合物を用い、反応後、水を富溶媒とし、水と相溶性のある有機溶媒を貧溶媒として、晶析するのが好ましく、また、上記方法2において、反応後、水酸化リチウム等の塩基性のリチウム化合物を添加することによりリチウム塩を形成させ、必要に応じ、遊離のアミンを水と相溶性のない有機溶媒で洗浄した後、水を富溶媒とし、水と相溶性のある有機溶媒を貧溶媒として、晶析するのが好ましい。

#### 【0053】

上記の塩基性のリチウム化合物としては、例えば、水酸化リチウム、炭酸リチウム、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、水素化リチウム等を挙げることができるが、取り扱い易さ、安価であること等の観点から、好ましくは、水酸化リチウムである。

#### 【0054】

前記の水と相溶性のある有機溶媒としては、具体的には、例えば、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、ポリエチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、t-ブタノール、アセトン等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。これらのなかでは、アセトン、メタノール、エタノールが好ましく、なかでもメタノール、エタノールが好ましく、とりわけエタノールが好ましい。

#### 【0055】

上記光学活性アジリジン-2-カルボン酸（式（2）において、 $R^2$ が水素原子である化合物（2））のリチウム塩は、水に対する溶解度が高いので、析出量

を増大させるためには、共存する水量を少なくする、上記の水と相溶性のある有機溶媒と水との容量比を1以上にする、最終冷却温度を低温、好ましくは10℃以下、より好ましくは0℃以下に保つことが好ましい。

## 【0056】

晶析に際しては、予め、不純物除去や脱色を目的として、活性炭等の吸着剤処理や不溶物濾過を行うことができる。

## 【0057】

析出した上記のリチウム塩は、濾過、遠心分離等の一般的な固液分離操作を用いて分離し、必要に応じ、常圧或いは減圧（真空）下に、乾燥することができる。

## 【0058】

尚、アジリジン-2-カルボン酸（式（2）において、 $R^2$ が水素原子である化合物（2））は酸性条件下必ずしも安定ではないので単離あるいは次工程での使用に際し中性から塩基性、好ましくは塩基性で取り扱うことが好ましい。

## 【0059】

次に、工程（b）について説明する。

## 【0060】

本工程では、前記の化合物（2）又はその塩を、アミノ基保護剤と反応させ、必要に応じエステル加水分解することにより、式（3）で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸（化合物（3）とも称する）又はその塩を調製する。

## 【0061】

化合物（3）において、 $P^1$ は、2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。具体的には、例えば、2-ニトロベンゼンスルホニル基、4-ニトロベンゼンスルホニル基、2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基が挙げられ、好ましくは、2-ニトロベンゼンスルホニル基、4-ニトロベンゼンスルホニル基である。

## 【0062】

化合物（3）の塩は、化合物（1）及び（2）の項で述べた酸との塩、あるいは

は塩基との塩であり、本工程においては、化合物（２）における塩の種類と同じであっても良く、又、異なっても良い。本工程で用いる化合物（２）の塩としては、例えば、前記の塩基との塩を挙げることができ、好ましくは、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩やトリエチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、イソプロピルアミン塩等のアミン塩等を挙げることができる。

## 【 0 0 6 3 】

本工程で使用するアミノ基保護剤としては、２位及び／又は４位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基をアミノ基に導入できる試剤であれば特に限定されないが、好ましくは２－ニトロベンゼンスルホニルクロライド、４－ニトロベンゼンスルホニルクロライド、２，４－ジニトロベンゼンスルホニルクロライドが挙げられ、更に好ましくは２－ニトロベンゼンスルホニルクロライド、４－ニトロベンゼンスルホニルクロライドである。

## 【 0 0 6 4 】

上記保護剤の使用量は、化合物（２）に対して、１当量以上あればよいが、経済性等を考慮し、約１当量使用するのが好適である。

## 【 0 0 6 5 】

上記保護剤の使用に際しては、一般に、塩基を併用するのが好ましい。塩基としては、特に限定されず、工程（ａ）で使用する塩基と同様の塩基が使用できる。好ましくは、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の３級アミン等のアミンを用いることができる。この場合、本反応は、一般に、弱塩基性条件下に行うのが好ましい。pHを指標にする場合は、一般に、およそpH 9～11で行うのが好適である。

## 【 0 0 6 6 】

反応に必要な塩基の量は、用いる化合物（２）が遊離状態であるか、上記の様な塩であるかによって異なるが、遊離状態の化合物（２）に対しては、式（２）における $R^2$ が水素原子である場合は、一般に２当量以上使用するのが好ましく、又、式（２）における $R^2$ が、カルボキシル基のエステル型保護基として働く

ことができる1価の有機基である場合においては、一般に1当量以上使用するの  
が好ましい。使用する塩基量の上限は、特に制限されないが、経済性、次工程に  
用いる場合の都合の良さ等を考慮して、一般に10当量以下であり、通常5当量  
以下である。尚、言うまでもなく、エステル加水分解を同時に行う場合は、形成  
したカルボン酸が1当量の塩基を消費するため、一般に、約1当量以上多く使用  
するのが好適である。

## 【0067】

反応は、通常、溶媒中で行われ、水中、有機溶媒中、又は、有機溶媒と水の混  
合溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、特に制限されないが、例えば  
、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリ  
ル等のニトリル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロ  
フラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、tert-ブチルメ  
チルエーテル等のエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン等  
のハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピ  
ロリドン等の極性非プロトン溶媒等を挙げることができる。

## 【0068】

本反応は、水中、又は、有機溶媒と水の混合溶媒中で好適に実施することがで  
き、工程(a)で得られた化合物(2)の反応液を用いるのが簡便で好都合であ  
る。なかでも、上記の水と相溶性のある有機溶媒と水との混合溶媒中、例えば、  
アセトンと水の混合溶媒中で好適に実施することができる。

## 【0069】

反応温度は、一般に反応系の凝固点～約80℃で実施できるが、下限は通常-  
20℃、上限は通常50℃以下、収率向上の観点から、好ましくは20℃以下、  
より好ましくは10℃以下、とりわけ0℃以下が好ましい。

## 【0070】

反応は、試剤の混合終了後、通常10時間以内、好ましくは5時間以内、より  
好ましくは3時間以内に完了させることができる。

## 【0071】

尚、化合物(2)において、 $R^2$ がカルボキシル基のエステル型保護基として

働くことができる 1 価の有機基である場合においては、上記反応と同時にエステル加水分解を行っても良く、又、上記反応の後、別途、常法に従って、例えば、塩基性条件下、エステル加水分解することにより、化合物 (3) に導いても良い。

## 【 0 0 7 2 】

こうして生成する化合物 (3) は、前記のような塩として取得しても良いし、あるいは、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒を用いて、抽出、濃縮、溶媒置換等の単離 (分離) 操作を行って、遊離の化合物 (3) を含有する有機溶媒の溶液として取得しても良い。尚、化合物 (3) の上記単離 (分離) に際しては、化合物 (3) の安定性の面から、その単離 (分離) 操作を、5 0℃以下、特に 4 0℃以下で行うのが好ましい。

## 【 0 0 7 3 】

尚、上記化合物 (3) は、本発明者らにより光学活性アミノ酸誘導体の製造における有用性が確認された新規化合物である。

## 【 0 0 7 4 】

次に、工程 (c) について説明する。

## 【 0 0 7 5 】

本工程では、前記の化合物 (1) 又はその塩を、アミノ基保護剤と反応させ、必要に応じエステル加水分解することにより、式 (4) で表される光学活性 N-保護-3-ハロアラニン誘導体 (化合物 (4) とも称する) 又はその塩を調製する。

## 【 0 0 7 6 】

化合物 (4) において、X は化合物 (1) と同様であり、 $R^2$  は化合物 (2) と同様であり、又、 $P^1$  は化合物 (3) と同様である。

## 【 0 0 7 7 】

本工程で使用するアミノ基保護剤は、工程 (b) で使用するものと同様である。保護剤の使用に際しては、一般に、塩基を併用するのが好ましく、塩基としては、工程 (b) で使用するものと同じものが使用できる。上記保護剤及び塩基の使用量も、工程 (b) と同様である。

## 【0078】

反応は、通常、溶媒中で行われ、水中、有機溶媒中、又は、有機溶媒と水の混合溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、特に制限されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等の極性非プロトン溶媒等を挙げることができる。

## 【0079】

反応温度は、一般に反応系の凝固点～約80℃で実施できるが、下限は通常-20℃、上限は通常50℃以下であるが、収率向上の観点から、好ましくは20℃以下、より好ましくは10℃以下、とりわけ0℃以下が好ましい。

## 【0080】

反応は、試剤の混合終了後、通常10時間以内、好ましくは5時間以内、より好ましくは3時間以内に完了させることができる。

## 【0081】

尚、化合物(1)において、式(1)における $R^1$ がカルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基である場合においては、上記反応と同時にエステル加水分解を行っても良く、又、上記反応の後、別途、常法に従って、例えば、塩基性条件下、エステル加水分解することにより、式(4)における $R^2$ が水素原子である化合物(4)に導いても良い。

## 【0082】

こうして生成する化合物(4)は、前記のような塩として取得しても良いし、あるいは、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒を用いて、抽出、濃縮、溶媒置換等の操作を行って、遊離の化合物(4)を含有する有機溶媒の溶液として取得しても良い。

## 【0083】

次に、工程(d)について説明する。

## 【0084】

本工程では、前記の化合物(4)又はその塩を、塩基の存在下に分子内環化し、必要に応じエステル加水分解することにより、前記の化合物(3)又はその塩を調製する。

## 【0085】

本反応は、基本的に、工程(a)と同様に実施することができ、反応に使用する塩基、反応溶媒、反応温度、反応時間等の諸条件は、基本的に、工程(a)と同様である。

## 【0086】

尚、化合物(4)において、式(4)における $R^2$ がカルボキシ基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基である場合においては、分子内環化反応と同時にエステル加水分解を行っても良く、又、分子内環化反応の後、別途、常法に従って、例えば、塩基性条件下、エステル加水分解することにより、化合物(3)に導いても良い。

## 【0087】

こうして生成する化合物(3)は、前記のような塩として取得しても良いし、あるいは、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒を用いて、抽出、濃縮、溶媒置換等の操作を行って、遊離の化合物(3)を含有する有機溶媒の溶液として取得しても良い。

## 【0088】

次に、工程(e)について説明する。

本工程では、まず、前記の化合物(3)又はその塩に、 $R^3M$ で表される有機金属試薬(5)(化合物(5)とも称する)を反応させることにより式(6)で表される光学活性アミノ酸誘導体(化合物(6)とも称する)又はその塩を製造する。

## 【0089】

化合物(5)において、 $R^3$ は、炭素数1～30の置換基を有してもよい環状若しくは非環状のアルキル基、炭素数7～30の置換基を有してもよいアラルキル基、炭素数6～30の置換基を有してもよいアリール基、炭素数2～30の置



換基を有してもよいアルケニル基、又は、炭素数 2～30 の置換基を有してもよいアルキニル基を表す。

## 【0090】

炭素数 1～30 の置換基を有してもよいアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル基、*tert*-ブトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルメチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。炭素数 7～30 の置換基を有してもよいアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等が挙げられる。炭素数 6～30 の置換基を有してもよいアリール基としては、例えば、フェニル基、*p*-クロロフェニル基、*p*-フルオロフェニル基、*p*-メトキシフェニル基、2-ナフチル基等が挙げられる。炭素数 2～30 の置換基を有してもよいアルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、クロチル基、メタリル基、ベンジリデン基等が挙げられる。炭素数 2～30 の置換基を有してもよいアルキニル基としては、例えば、エチニル基、プロピニル基、3,3-ジメチル-3-(*N*-ベンジル)アミノプロピニル基、3,3-ジメチル-3-アミノプロピニル基、3,3-ジメチル-3-(*N*,*N*-ジベンジル)アミノプロピニル基、3,3-ジメチル-3-(*N*-ベンジロキシカルボニル)アミノプロピニル基、3,3-ジメチル-3-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルメチル)アミノプロピニル基等を挙げることができる。

## 【0091】

化合物(5)において、Mは、化合物(5)として求核反応性を有する様な金属であれば特に限定されないが、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属原子；マグネシウム等のアルカリ土類金属原子；亜鉛原子等を挙げることができる。なかでも、アルカリ金属原子又はアルカリ土類金属原子が好ましい。アルカリ土類金属原子の場合は、例えば、マグネシウム原子としては、MgCl、MgBr 等も好ましい具体例に含まれ、又、亜鉛原子の場合は、ZnCl、ZnBr 等も好ましい具体例に含まれる。

## 【0092】

化合物(5)の調製方法としては、化合物(5)の種類によって、例えば、日本化学会編新実験化学講座12巻有機金属化学に記載されている様な、通常知られている種々の方法が利用でき、例えば、酸性プロトンが強塩基で引き抜くことにより調製する方法、有機ハロゲン化合物と金属原子との反応により調製する方法等を用いることができる。

## 【0093】

酸性プロトンが強塩基で引き抜く方法により調製できる化合物(5)の具体例としては、例えば、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジル)アミノプロピニルリチウム、3,3-ジメチル-3-(N,N-ジベンジル)アミノプロピニルリチウム、3,3-ジメチル-3-アミノプロピニルリチウム、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジロキシカルボニル)アミノプロピニルリチウム、3,3-ジメチル-3-(N-tert-ブトキシカルボニルメチル)アミノプロピニルリチウム、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジル)アミノプロピニルマグネシウムクロライド、3,3-ジメチル-3-(N,N-ジベンジル)アミノプロピニルマグネシウムクロライド、3,3-ジメチル-3-アミノプロピニルマグネシウムクロライド、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジロキシカルボニル)アミノプロピニルマグネシウムクロライド、3,3-ジメチル-3-(N-tert-ブトキシカルボニルメチル)アミノプロピニルマグネシウムクロライド、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジル)アミノプロピニルマグネシウムブロマイド、3,3-ジメチル-3-(N,N-ジベンジル)アミノプロピニルマグネシウムブロマイド、3,3-ジメチル-3-アミノプロピニルマグネシウムブロマイド、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジロキシカルボニル)アミノプロピニルマグネシウムブロマイド、3,3-ジメチル-3-(N-tert-ブトキシカルボニルメチル)アミノプロピニルマグネシウムブロマイド等が挙げられる。

## 【0094】

上記化合物は、化合物(3)又はその塩と反応させるに際して、予め、酸性プロトンを含む化合物と強塩基を反応させて調製しても良いし、又、反応系中で同様に調製して用いても良い。

## 【0095】

酸性プロトンを有する化合物としては、例えば、3, 3-ジメチル-3-(N-ベンジル)アミノプロピン、3, 3-ジメチル-3-(N, N-ジベンジル)アミノプロピン、3, 3-ジメチル-3-アミノプロピン、3, 3-ジメチル-3-(N-ベンジロキシカルボニル)アミノプロピン、3, 3-ジメチル-3-(N-tert-ブトキシカルボニルメチル)アミノプロピン等が挙げられる。

## 【0096】

この場合、強塩基としては、例えば、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミド、アルカリ金属水素化物、有機亜鉛等が挙げられる。有機リチウムとしては、例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられ、好ましくは、n-ブチルリチウムである。有機リチウムアミドとしては、例えば、ジイソプロピルリチウムアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。グリニヤール試薬としては、例えば、n-ブチルマグネシウムクロライド、n-ブチルマグネシウムブロマイド、tert-ブチルマグネシウムクロライド、tert-ブチルマグネシウムブロマイド等が挙げられる。有機マグネシウムアミドとしては、例えば、クロロマグネシウムジイソプロピルアミド、クロロマグネシウムヘキサメチルジシラジド、ブロモマグネシウムジイソプロピルアミド、ブロモマグネシウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。アルカリ金属水素化物としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が挙げられる。上記強塩基のうち、特に、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミドが好ましく用いられる。

## 【0097】

又、有機ハロゲン化物と金属原子との反応により調製できる化合物(5)の具体例としては、例えば、2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)エチルマグネシウムクロライド、2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)エチルマグネシウムブロマイド、n-ブチルマグネシウムクロライド、ベンジルマグネシウムクロライド、n-ブチルマグネシウムブロマイド、ベンジルマグネシウムブロマイド等のグリニヤール試薬、及び臭化亜鉛酢酸tert-ブチル等のレフォマツキー

試薬等が挙げられる。

【0098】

これらは、対応する有機ハロゲン化物と金属との反応により予め調製して使用しても良いし、反応系中で調製して使用しても良い。

【0099】

有機ハロゲン化物としては、例えば、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチルクロライド、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチルブロマイド、n-ブチルクロライド、臭化酢酸tert-ブチル等が挙げられる。金属としては、例えば、マグネシウム、亜鉛、リチウム等が挙げられる。

【0100】

本工程において、化合物(3)は、前記した塩(例えば、塩基との塩)として用いることもできるし、遊離状態(すなわち、化合物(3)そのもの)で用いることもできる。

【0101】

化合物(3)の塩としては、例えば、化合物(3)の金属塩が好ましく、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム等のアルカリ土類金属塩等の金属塩を挙げることができる。アルカリ土類金属の場合、MgCl、MgBr等も好ましい具体例に含まれる。

【0102】

化合物(3)が遊離状態である場合は、予め、塩基を用いて、化合物(3)と塩基との塩を調製し、それを化合物(5)で表される有機金属化合物と反応させるか、又は、反応系中において、塩基を用いて、化合物(3)と塩基との塩を調製しつつ、化合物(5)と反応させるか、或いは、別途塩基を用いることなく、化合物(5)を多めに用いることにより、反応系中で化合物(3)と塩基との塩を調製しつつ、化合物(5)と反応させるのが好ましい。

【0103】

塩基を用いる場合、塩基としては、特に制限されないが、例えば、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水酸化マグネシ

ウム等のアルカリ土類金属水酸化物；*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等の有機リチウム；ジイソプロピルリチウムアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の有機リチウムアミド；*n*-ブチルマグネシウムクロライド、*n*-ブチルマグネシウムブロマイド、*tert*-ブチルマグネシウムクロライド、*tert*-ブチルマグネシウムブロマイド等のグリニヤール試薬；クロロマグネシウムジイソプロピルアミド、クロロマグネシウムヘキサメチルジシラジド、ブロモマグネシウムジイソプロピルアミド、ブロモマグネシウムヘキサメチルジシラジド等の有機マグネシウムアミド；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物等が挙げられる。

## 【0104】

上記塩基を用いる場合、塩基の使用量は、化合物（3）に対して、通常1当量以上であり、好ましくは1～5当量、更に好ましくは1～3当量である。

## 【0105】

化合物（5）の使用量は、化合物（3）に対して、通常1当量以上であり、好ましくは1～10当量、更に好ましくは1～5当量である。塩基を用いず化合物（5）を多めに用いる場合は、化合物（5）の使用量は、化合物（3）に対して、好ましくは2～10当量、更に好ましくは2～5当量である。

## 【0106】

本工程において、化合物（3）を上記金属塩として用いる場合は、化合物（5）の使用量は、化合物（3）に対して、通常1当量以上であり、好ましくは1～10当量、更に好ましくは1～5当量である。

## 【0107】

化合物（3）又はその塩と化合物（5）との反応は、通常、有機溶媒中、好ましくは、非プロトン溶媒中で行われる。溶媒としては、化合物（5）の種類によっても異なるが、例えば、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；ブタン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；塩化メチレン等のハロゲン化炭化

水素；N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等の極性非プロトン溶媒等が挙げられる。

## 【0108】

反応は、通常の有機金属の反応に用いられる種々の方法で行えるが、例えば、上記溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ で、上記化合物(3)又はその塩に対して、上記記載の当量数の化合物(5)を混合し、好ましくは0.01～50時間、更に好ましくは0.1～20時間攪拌すること等によって行うことができる。一般に、化合物(5)を含有する溶媒中に、化合物(3)又はその塩を添加して反応を行う方法が好適である。

## 【0109】

化合物(3)又はその塩と化合物(5)を反応させた後、必要に応じてアミノ基の脱保護を行うことによって、式(6)における $P^2$ が水素原子である化合物(6)又はその塩を得ることができる。従って、化合物(6)において、 $P^2$ は、 $P^1$ と同じであるか、又は、水素原子である。化合物(6)において、 $R^3$ は、化合物(5)における $R^3$ と同じであるか、 $R^3$ と接続部位が変わったものである。

## 【0110】

反応後、必要に応じ、反応液をそのまま用いて、化合物(6)の脱保護を行って、式(6)における $P^2$ が水素原子である化合物(6)に変換することができるが、以下のような後処理を行って、式(6)における $P^2$ が2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基である化合物(6)又はその塩として単離することもできる。

## 【0111】

例えば、水、鉱酸等を用いて反応液をクエンチした後、通常の抽出、濃縮、晶析等の操作によって、式(6)における $P^2$ が2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基である化合物(6)又その塩を採取することができる。好適な方法として、例えば、水及び鉱酸を用いて反応液をクエンチした後、pHを上記化合物(6)の等電点に調整して、上記化合物(6)を遊離の状態として、酢酸エチル等の有機溶媒に抽出することができる。更に、この抽出液

から、濃縮晶析法、冷却晶析法、或いは、ヘキサン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素等の貧溶媒と混合することにより晶析する方法等を（必要に応じ、適宜組み合わせ）用いて、上記化合物（6）を遊離状態の結晶として採取しても良い。又、例えば、水で反応液をクエンチした後、塩基性条件下、水相に上記化合物（6）をその塩（好ましくは、リチウム塩）として抽出することができる。更に、この抽出液に、水と相溶しうる有機溶媒を混合して晶析することにより、上記の塩として採取しても良い。

## 【 0 1 1 2 】

さらに、より好適な方法としては、例えば、水で反応液をクエンチした後、塩基性条件下、水相に上記化合物（6）をその塩として抽出し、この抽出液、すなわち、上記化合物（6）の塩を含有する水溶液を、酸で中和晶析することにより、上記化合物（6）を遊離状態の結晶として採取する方法を挙げることができる。この場合、中和晶析に供する化合物（6）の塩は、アルカリ金属塩であるのが好ましく、より好ましくはリチウム塩である。酸としては無機酸が好適であり、好ましくはハロゲン化水素酸、より好ましくは塩化水素（塩酸を含む）である。化合物（6）のリチウム塩は、上記の酸を用いて中和することにより、有機溶媒及び水に可溶性の塩（例えば、塩化リチウム等のハロゲン化リチウム）と遊離状態の化合物（6）に変換されるので、水中、又は、水と相溶性のある有機溶媒と水の混合溶媒中、中和により生じた上記可溶性塩を溶解させるとともに、遊離の化合物（6）を結晶として、精製・単離することができる。収量の向上、及び／または、共存する有機不純物を除去する観点からは、水と相溶性のある有機溶媒と水の混合溶媒中で晶析を行うのが好ましい。

## 【 0 1 1 3 】

前記の水と相溶性のある有機溶媒としては、具体的には、例えば、1，2-ジメトキシエタン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、ポリエチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、t-ブタノール、アセトン等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。これらのなかでは、アセトン、

或いは、メタノール、エタノール等の炭素数1～4の低級アルコールが好ましく用いられる。なかでも、不純物除去の観点から、炭素数1～4の低級アルコールが好ましく、なかでも、メタノール、エタノールが好ましく、特にメタノールが好ましい。

## 【0114】

上記化合物(6)又はその塩は、析出量を増大するためには、共存する水量を少なくする、最終冷却温度を低温、好ましくは20℃以下、より好ましくは10℃以下に保つのが好ましい。

## 【0115】

晶析に際しては、予め、不純物除去や脱色を目的として、活性炭等の吸着剤処理や不溶物濾過を行うことができる。

## 【0116】

析出した結晶は、濾過、遠心分離等の一般的な固液分離操作を用いて分離し、必要に応じ、常圧或いは減圧(真空)下に、乾燥することができる。

## 【0117】

尚、余剰の化合物(5)は、式(5)におけるMが水素原子である化合物に変換後、必要に応じ、抽出・洗浄・濃縮・脱水等の操作を経て、化合物(5)の調製のために再利用することができる。

## 【0118】

こうして得られた、式(6)における $P^2$ が2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基である化合物(6)又はその塩は、保護基(すなわち、2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基)を有したまま次工程に用いても良いし、脱保護しても良い。脱保護の方法は、通常、2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基の脱保護に用いられる方法であれば特に限定されないが、例えば、式(7)で表されるチオール化合物(チオール化合物(7)とも称する)を用いて行うことができる。

## 【0119】

チオール化合物(7)において、 $R^4$ は、炭素数1～30の置換基を有してもよいアルキル基、炭素数7～30の置換基を有してもよいアラルキル基、又は、



炭素数 6 ～ 3 0 の置換基を有してもよいアリール基で表される。炭素数 1 ～ 3 0 の置換基を有してもよいアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、ヘキシル基等が挙げられる。炭素数 7 ～ 3 0 の置換基を有してもよいアラルキル基としては、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等が挙げられる。炭素数 6 ～ 3 0 の置換基を有してもよいアリール基としてはフェニル基、4-トリル基、3-トリル基、2-トリル基、4-クロロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-ナフチル基等が挙げられる。上記チオール化合物としては、具体的には、エタンチオール、1-ブタンチオール、ヘキサンチオール、チオフェノール、4-トルエンチオール、3-トルエンチオール、2-トルエンチオール、4-クロロベンゼンチオール、2-クロロベンゼンチオール、メルカプト酢酸等が挙げられ、好ましくはチオフェノールである。

#### 【 0 1 2 0 】

チオール化合物 ( 7 ) を用いる脱保護反応には、通常、塩基が必要であり、塩基としては、特に限定されないが、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物；水酸化テトラエチルアンモニウム、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化アンモニウム等の水酸化アンモニウム塩類；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム *t e r t* -ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。好ましくは、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム *t e r t* -ブトキシド等の金属アルコキシド等を挙げることができる。

## 【 0 1 2 1 】

反応は、一般に、水中、有機溶媒中、又は、有機溶媒と水の混合溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、特に制限されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等の極性非プロトン溶媒等を挙げることができる。

## 【 0 1 2 2 】

反応は、通常、塩基を化合物(6)に対して、例えば、1~20等量、好ましくは1~5当量使用し、チオール化合物(7)を化合物(6)に対して、例えば、1~20等量、好ましくは1~5当量、より好ましくは1~3当量使用し、上記溶媒中、例えば、0℃から反応系の沸点までの範囲、好ましくは20℃以上、より好ましくは40℃以上で行うことができる。

## 【 0 1 2 3 】

尚、本発明者らは、好適な脱保護方法に関して、更に鋭意検討した結果、驚くべきことに、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド(特に好ましくは、アルカリ金属のアルコキシド)を用いれば、上記のチオール化合物(7)を用いずとも、脱保護できることを見いだした。この金属アルコキシドによる新規な脱保護反応は、悪臭等の面から大きな問題のあるチオール化合物の使用を回避することができるので、作業環境の改善、廃棄物処理の負荷の軽減、高品質化等、工業的規模での生産において極めて大きな利点を提供する。

## 【 0 1 2 4 】

金属アルコキシドによる脱保護反応は、一般に、有機溶媒中で好適に実施できる。有機溶媒としては、チオール化合物による脱保護の場合と同様の有機溶媒を挙げることができるが、特に、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類或いは/及びメタノール、エタノール等のアルコール類の共存下に実施するのが好ましい。

## 【 0 1 2 5 】

又、上記の金属アルコキシドによる脱保護反応は、通常、上記金属アルコキシドを化合物（6）に対して、例えば、1～20等量、好ましくは1～5当量、より好ましくは1～3当量使用し、上記の好適な溶媒中、例えば、0℃から反応系の沸点までの範囲、好ましくは20℃以上、より好ましくは40℃以上で行うことができる。

## 【 0 1 2 6 】

こうして生成する式（6）における $P^2$ が水素原子である化合物（6）又はその塩は、一般に水溶性が高く、又、有機溶媒で抽出するのが難しいことから、結晶として採取するのが特に難しい化合物である。この化合物は、イオン交換樹脂を用いたカラムにより取得しても良いが、以下の方法によって、結晶として採取するのが好適である。

## 【 0 1 2 7 】

脱保護反応後、上記塩基又は金属アルコキシドは、例えば、塩化水素や塩酸等のハロゲン化水素酸を用いて中和することにより、有機溶媒及び水に可溶性の塩（例えば、塩化リチウム等のハロゲン化リチウム）に変換されるので、一般に、水と相溶性のある有機溶媒と水の混合溶媒中で、すなわち、水を富溶媒とし、水と相溶性のある有機溶媒を貧溶媒として、中和により生じた上記可溶性塩を溶解させるとともに、上記の式（6）における $P^2$ が水素原子である化合物（6）を遊離の状態、又は、酸との塩として析出させることができる。この場合、上記化合物（6）の等電点付近において析出させるのが好ましい。

## 【 0 1 2 8 】

しかしながら、本発明者らがより好適な晶析法を鋭意検討した結果、上記の式（6）における $P^2$ が水素原子である化合物（6）を、例えば、リチウム塩等のアルカリ金属塩として水溶液中より析出させることが不純物の除去率を向上するために好ましく、更に、ハロゲン化アルカリ金属塩類（例えば塩化リチウム等のハロゲン化リチウム等）を用いて塩析することが高品質で収量良く取得するために特に好ましいことを見いだした。この場合、更に、必要に応じ、水と相溶しうる有機溶媒を共存させて収量や品質を高めることもできる。

## 【 0 1 2 9 】

前記の水と相溶性のある有機溶媒としては、具体的には、例えば、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、ポリエチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、t-ブタノール、アセトン等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。これらのなかでは、アセトン、或いは、炭素数1～4の低級アルコールが好ましく、なかでもアセトンが好ましい。

## 【 0 1 3 0 】

上記の式(6)における $P^2$ が水素原子である化合物(6)又はその塩(好ましくは、酸との塩あるいは塩基との塩)は、水に対する溶解度が高いので、析出量を増大するためには、共存する水量を少なくする(化合物(6)に対する水量を、通常10倍重量以下、好ましくは7倍重量以下、より好ましくは5倍重量以下にするのが好ましい)、上記の水と相溶性のある有機溶媒の水に対する容量比を高める(通常1以上、好ましくは2以上、より好ましくは5以上にするのが好ましい)、最終冷却温度を低温、好ましくは20℃以下、より好ましくは10℃以下に保つ、或いは、別途塩化リチウム等の塩析効果のある塩類を加えるのが好ましい。

## 【 0 1 3 1 】

晶析に際しては、予め、好ましくない不純物の除去や脱色を目的として、活性炭等の吸着剤処理や不溶物濾過を行うことができるし、又、上記の式(6)における $P^2$ が水素原子である化合物(6)又はその塩を含有する水溶液を、酸性或いは塩基性条件下、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒で洗浄することができる。

## 【 0 1 3 2 】

析出した結晶は、濾過、遠心分離等の一般的な固液分離操作を用いて分離し、必要に応じ、常圧或いは減圧(真空)下に、乾燥することができる。

## 【 0 1 3 3 】

尚、本工程において、化合物(5)として式(8)で表される金属アセチリド(金属アセチリド(8)とも称する)を用いた場合、生成する式(9)で表される光学活性アミノ酸誘導体は、医薬中間体として極めて有用な新規物質であることから、以下に詳細に説明する。

## 【0134】

金属アセチリド(8)において、 $P^3$ 、 $P^4$ は、独立して水素原子又はアミノ基の保護基を表すか、若しくは、一緒になってアミノ基の保護基を表す。アミノ基の保護基としては、通常アミノ基の保護基に用いられる保護基であれば特に限定されず、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第2版(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2nd Ed.)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ(JOHN WILEY & SONS)出版(1991年)等に記載されている保護基等から選ぶことができる。

## 【0135】

$P^3$ 、 $P^4$ の具体例としては、例えば、 $P^3$ 、 $P^4$ が共にベンジル基である場合、 $P^3$ 、 $P^4$ が共に水素原子である場合、 $P^3$ が水素原子で $P^4$ がベンジル基、ベンジロキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、クロロアセチル基、p-トルエンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、2-ニトロベンゼンズルホニル基、4-ニトロベンゼンスルホニル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルメチル基等のいずれかである場合、或いは、 $P^3$ 、 $P^4$ が一緒になってフタロイル基等である場合等を挙げることができる。好ましくは、 $P^3$ が水素原子で、 $P^4$ がベンジル基又はベンジロキシカルボニル基である場合、 $P^3$ 、 $P^4$ が共にベンジル基である場合、或いは、 $P^3$ 、 $P^4$ が共に水素原子である場合等を挙げることができる。

## 【0136】

又、金属アセチリド(8)において、Mは、化合物(5)におけるMと同様であり、好ましくは、リチウム、マグネシウムである。

## 【0137】

金属アセチリド(8)は、式(10)で表される3, 3-ジメチルプロパルギルアミン又はその保護体(化合物(10)とも称する)を、強塩基、例えば、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミドのうち少なくとも一つで処理することにより調製することができる。化合物(10)において、 $P^3$ 、 $P^4$ は化合物(8)と同様である。

## 【0138】

有機リチウムとしては、例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等が挙げられ、好ましくは、*n*-ブチルリチウムである。有機リチウムアミドとしては、例えば、ジイソプロピルリチウムアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。グリニヤール試薬としては、例えば、*n*-ブチルマグネシウムクロライド、*n*-ブチルマグネシウムブロマイド、*tert*-ブチルマグネシウムクロライド、*tert*-ブチルマグネシウムブロマイド等が挙げられる。有機マグネシウムアミドとしては、例えば、クロロマグネシウムジイソプロピルアミド、クロロマグネシウムヘキサメチルジシラジド、ブロモマグネシウムジイソプロピルアミド、ブロモマグネシウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。

## 【0139】

化合物(9)において、 $P^2$ は、前記 $P^1$ 又は水素原子を表す。

## 【0140】

化合物(3)又はその塩と化合物(8)の反応に用いる溶媒、試剂量、反応方法、後処理法等の諸条件は、化合物(3)又はその塩と化合物(5)の反応に関する記載と同様である。上記方法で化合物(3)又はその塩と化合物(8)を反応させた後、必要に応じ脱保護することにより、式(9)における $P^2$ が水素原子である化合物(9)又はその塩を得ることができる。脱保護の方法は、上記化合物(6)又はその塩の場合と同様である。

## 【0141】

次に、工程(f)について説明する。

## 【0142】

本工程では、前記の化合物(4)又はその塩を化合物(5)と反応させた後、

必要に応じてアミノ基の脱保護及び／又はエステル加水分解を行うことにより、化合物（６）又はその塩を製造する。

## 【 0 1 4 3 】

反応方法は、工程（e）と同様の方法を用いることができる。

## 【 0 1 4 4 】

すなわち、本工程において、化合物（４）は、前記の塩（例えば、塩基との塩）として用いることもできるし、遊離状態（すなわち、化合物（４）そのもの）で用いることもできる。

## 【 0 1 4 5 】

化合物（４）の塩としては、例えば、化合物（４）の金属塩が好ましい。例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム等のアルカリ土類金属塩等の金属塩を挙げることができる。アルカリ土類金属の場合、前記のように、 $MgCl$ 、 $MgBr$  等も好ましい具体例に含まれる。

## 【 0 1 4 6 】

化合物（４）が遊離状態である場合は、予め、塩基を用いて、化合物（４）と塩基との塩を調製し、それを化合物（５）と反応させるか、又は、反応系中において、塩基を用いて、化合物（３）と塩基との塩を調製しつつ、化合物（５）と反応させるか、或いは、別途塩基を用いることなく、化合物（５）を多めに用いることにより、反応系中で化合物（４）と塩基との塩を調製しつつ、化合物（５）と反応させるのが好ましい。

## 【 0 1 4 7 】

但し、工程（e）とは異なり、化合物（４）のアミノ基（窒素原子）上の水素原子が、化合物（５）及び／又は塩基を消費するため、化合物（５）及び／又は塩基の化合物（４）に対する使用量は、工程（e）における化合物（３）に対する塩基及び／又は化合物（５）の使用量より１当量以上多く用いることが好ましい。

## 【 0 1 4 8 】

尚、本工程において、化合物（５）として金属アセチリド（８）を用いることにより、化合物（９）を得ることができる。その詳細は、化合物（３）の代わり

に化合物（４）を用いること、及び、化合物（４）に対して化合物（５）や塩基の当量数を１当量以上多く用いること以外は、前記の化合物（３）と化合物（８）との反応と本質的に同様であるが、式（４）における $R^2$ が $-CO_2R^2$ で表される構造に含まれることによって、カルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる１価の有機基である場合においては、別途、常法に従って、例えば、塩基性又は酸性条件下、エステル加水分解することにより、化合物（９）を得ることができる。

## 【 0 1 4 9 】

以上に記載した本発明の方法を用いれば、例えば、Ｌ－セリンから容易に得られるＬ－クロロアラニン又はＬ－クロロアラニンメチルエステルを出発原料に用いて、医薬、農薬の中間体や生理活性物質等として有用な天然又は非天然の光学活性アミノ酸誘導体を効率的に製造することができる。又、光学活性Ｎ－保護－アジリジン－２－カルボン酸や光学活性アジリジン－２－カルボン酸誘導体も効率的に製造することができる。

## 【 0 1 5 0 】

## 【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例にのみ限定されるものではない。

実施例 1 : (S)－アジリジン－２－カルボン酸の製造

30 wt %水酸化ナトリウム水溶液 32.4 g (243 mmol) 及び純水 268 mL の混合液を 90℃ に加温した。この溶液に、(S)－３－クロロアラニン 15.0 g (121 mmol) を 30 分かけて添加した。90℃ で 10 分間攪拌した後、内温を約 25℃ に冷却した。この反応液は、(S)－アジリジン－２－カルボン酸として、9.21 g (106 mmol) を含んでいた（収率 87 %）。

## 【 0 1 5 1 】

実施例 2 : (S)－アジリジン－２－カルボン酸の製造

90℃ に加温した 0.8095 N の水酸化ナトリウム水溶液 20 mL に、(S



) - 3 - クロロアラニン 1.0 g (8.095 mmol) を添加し、90℃で30分間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。この反応液は、(S) - アジリジン - 2 - カルボン酸として、599 mg (6.881 mmol) を含んでいた (収率85%)。

## 【0152】

実施例3：(S) - アジリジン - 2 - カルボン酸の製造

90℃に加温した0.8095 Nの水酸化ナトリウム水溶液14.3 mLに、(S) - 3 - クロロアラニン 1.0 g (8.095 mmol) を添加し、90℃で30分間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。この反応液は、(S) - アジリジン - 2 - カルボン酸として、578 mg (6.638 mmol) を含んでいた (収率82%)。

## 【0153】

実施例4：(S) - アジリジン - 2 - カルボン酸の製造

90℃に加温した0.8095 Nの水酸化ナトリウム水溶液10 mLに、(S) - 3 - クロロアラニン 1.0 g (8.095 mmol) を添加し、90℃で30分間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。この反応液は、(S) - アジリジン - 2 - カルボン酸として、549 mg (6.314 mmol) を含んでいた (収率78%)。

## 【0154】

実施例5：(S) - アジリジン - 2 - カルボン酸の製造

70℃に加温した0.8095 Nの水酸化ナトリウム水溶液20 mLに、(S) - 3 - クロロアラニン 1.0 g (8.095 mmol) を添加し、70℃で30分間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。この反応液は、(S) - アジリジン - 2 - カルボン酸として、571 mg (6.557 mmol) を含んでいた (収率81%)。

## 【0155】

実施例6：(S) - アジリジン - 2 - カルボン酸の製造

水酸化マグネシウム 472 mg (8.095 mmol) と純水20 mLの混合物を90℃に加温した後、(S) - 3 - クロロアラニン 1.0 g (8.095

mmol)を一括添加した。90℃で30分間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、296mg (3.400mmol)を含んでいた(収率42%)。

【0156】

実施例7：(S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

水酸化カルシウム0.600g (8.095mmol)と純水20mLの混合物を90℃に加温した後、(S)-3-クロロアラニン1.0g (8.095mmol)を一括添加した。90℃で30分間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、336mg (3.858mmol)を含んでいた(収率47%)。

【0157】

実施例8：(S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

90℃に加温した1.2143Nの水酸化ナトリウム水溶液20mLに、(S)-3-クロロアラニンメチルエステル塩酸塩 1.408g (8.095mmol)を一括添加した。90℃で10分間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、268mg (3.076mmol)を含んでいた(収率38%)。

【0158】

実施例9：(S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

(S)-3-クロロアラニン15.0g (121mmol)と純水295mlを混合し、内温10℃に冷却した。トリエチルアミン38.0g (376mmol)を、内温10℃で1時間30分かけて添加した。添加終了後、約10℃/hrの昇温速度で内温50℃に加温した。内温50℃下、(S)-3-クロロアラニンの残存率が1%以下となるまで(約3時間)反応を行った後、内温5℃に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、10.01g (115mmol)を含んでいた(収率95%)。

【0159】

実施例10：(S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

純水30ml及びトリエチルアミン4.90g (48.4mmol)の混合物

を50℃に加温した。この溶液に、(S)-3-クロロアラニン1.50g (12.1mmol)を30分かけて添加し、50℃で3時間攪拌した後、内温10℃に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、1.00g (11.5mmol)を含んでいた(収率95%)。

## 【0160】

実施例11：(S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

純水7.5ml及びトリエチルアミン4.90g (48.4mmol)の混合物を50℃に加温した。この溶液に、(S)-3-クロロアラニン1.50g (12.1mmol)を一括添加し、50℃で3時間攪拌した後、内温10℃に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、0.97g (11.1mmol)を含んでいた(収率92%)。

## 【0161】

実施例12：(S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

純水30ml及びジイソプロピルアミン2.45g (24.2mmol)の混合物を50℃に加温した。この溶液に、(S)-3-クロロアラニン1.50g (12.1mmol)を一括添加し、50℃で3時間攪拌した後、内温10℃に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、0.906g (10.41mmol)を含んでいた(収率86%)。

## 【0162】

実施例13：(S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

純水30ml及びイソプロピルアミン2.45g (24.2mmol)の混合物を50℃に加温した。この溶液に、(S)-3-クロロアラニン1.50g (12.1mmol)を一括添加し、50℃で3時間攪拌した後、内温10℃に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、1.001g (11.50mmol)を含んでいた(収率95%)。

## 【0163】

実施例14：(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸の製造

(S)-3-クロロアラニン200mg (1.62mmol)を水4.0mL

に溶解し、水酸化リチウム1水和物136mg (3.24mmol)を加えた後、徐々に50℃に加温し、3時間攪拌した。反応容器を氷冷し、内温5℃でアセトン6.4mL、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド431mg (1.94mmol)及び水酸化リチウム1水和物68mg (1.62mmol)を順次加えた。1時間後、酢酸エチル30mLを加え、更に6N塩酸をpH2.0となるように加えて分液し、有機層を取得した。水層を酢酸エチル50mLで2回抽出し、有機層を取得した。得られた有機層を混合し、水50mL、飽和食塩水50mLで順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下留去し(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸を265mg得た。収率60%。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80 (d,  $J=4.4\text{ Hz}$ , 1H)、3.10 (d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 1H), 3.61 (dd,  $J=4.4$ , 7.3 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 3H)、8.23-8.27 (m, 1H)。

【0164】

#### 実施例15：(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸の製造

実施例1で得られた(S)-アジリジン-2-カルボン酸10.01g (115mmol)を含有する反応液を2℃に冷却し、内温2～5℃下、アセトン255mLを添加した。この溶液を内温-5℃～0℃に保ちつつ、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド26.9g (121mmol)及びアセトン67mLの混合溶液を、速やかに添加し、そのまま更に2時間反応を続けた。この反応液は、(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸として、29.7g (109mmol)を含んでいた(収率95%)。

この反応液に、内温3℃で、濃塩酸1.1gを加えてpH7.0に調整した後、内温5℃下、トルエン270mLで4回洗浄した。更に、内温5℃下、酢酸エチル330mLを加えて、濃塩酸3.5gを加えてpH3.5に調整した。内温5℃下、分液して有機層を取得し、更に、水層を、内温5℃下、酢酸エチル270mLで抽出した。有機層を混合し、内温5℃下、10%食塩水100mLで2回

洗浄した。得られた有機層を、(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸の濃度が50 wt %となるまで減圧濃縮（内温30℃以下）し、更に、THF 119 mL及びトルエン174 mLを加えて、(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸の濃度が50 wt %となるまで減圧濃縮（内温30℃以下）した。得られた濃縮液は、酢酸エチル含量0.1 wt %未満、水分0.1 wt %未満で、(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸28.3 g（104 mmol）を含んでいた（収率90%）。

## 【0165】

実施例16：(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸の製造

実施例1で得られた(S)-アジリジン-2-カルボン酸9.21 g（106 mmol）を含有する反応液を2℃に冷却し、内温2～5℃下、アセトン150 mLを添加した。この溶液を内温-6℃～-2℃に保ちつつ、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド26.9 g（121 mmol）及びアセトン50 mLの混合溶液を、1時間かけて添加し、そのまま更に2時間反応を続けた。反応中は、30 wt %水酸化ナトリウム水溶液を添加して、反応系中のpHを10.0～10.5に維持した。得られた反応液は、(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸として、26.9 g（99 mmol）を含んでいた（収率93%）。

## 【0166】

実施例17：(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

N,N-ジベンジル-1,1-ジメチルプロパルギルアミン3.50 g（12.6 mmol）をテトラヒドロフラン（以下THFと記す）50 mLに溶解させ、-78℃でn-ブチルリチウム/ヘキサン溶液9.2 mL（1.54 M、14.0 mmol）を5分かけて滴下した。0℃で1時間攪拌した後、実施例14にならない合成した(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸1.15 g（4.2 mmol）のTHF 10 mL溶液を0℃で加えた

。その温度で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた。濃塩酸でpH1.5に調整した後、酢酸エチルで抽出を3回繰り返した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去して(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸を4.3g得た。HPLC分析(YMC ProC18,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  buffer (pH2.5)/アセトニトリル=4/6, 1.0 mL/min, 保持時間5.8 min)により純度24%, 収率47%。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34 (s, 6H), 2.86 (dd,  $J=16.6, 4.8$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J=16.6, 4.8$  Hz, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.85-3.90 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 10H), 7.60-7.72 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.05-8.15 (m, 1H)。

#### 【0167】

このものをトリメチルシリルジアゾメタンで処理し、メチルエステルとしてHPLC分析したところ、光学純度は98% ee (ダイセル社製 chiralpak AS、ヘキサン/イソプロパノール9/1、流速1.5 mL/min、(R)体の保持時間 9.6 min、(S)体の保持時間 11.2 min)であった。

#### 【0168】

#### 実施例18: (S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

N, N-ジベンジル-1, 1-ジメチルプロパルギルアミン10.1g (38.2 mmol, 2.2等量)をTHF40 mLに溶解させ、 $-10^\circ\text{C}$ でn-ブチルリチウム(ヘキサン溶液)25.5 mL (1.5 M, 38.3 mmol, 2.2等量)を10分かけて滴下し、さらに $-10^\circ\text{C}$ で1時間攪拌してアセチリド溶液を調製した。別の反応容器に(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホンアジリジン-2-カルボン酸4.81g (17.4 mmol)のTHF溶液50 mL

Lを入れ、 $-10^{\circ}\text{C}$ に冷却した上で、調整したアセチリド溶液を10分かけて滴下し、3時間攪拌した後、1N塩酸40mLを加えて反応を停止させた。減圧下、THFを留去したのち、酢酸エチル100mLを加え3N塩酸を加えてpH2に調整した後、有機層と水層を分液し、有機層を取得した。水層を酢酸エチル100mLで2回抽出し、有機層を取得した。得られた有機層を混合し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下留去し(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の粗生成物を16.76g得た。HPLC分析(YMC Pro C18,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  buffer (pH2.5)/アセトニトリル=4/6, 1.0mL/min, 保持時間5.8min)により純度49%, 収率88%。

【0169】

実施例19: (S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

N-ベンジル-1,1-ジメチルプロパルギルアミン89.7g (517.7mmol, 2.9等量)をTHF266mLに溶解させ、 $-10^{\circ}\text{C}$ でn-ブチルリチウム(ヘキサン溶液)344mL (1.5M, 516mmol, 2.9等量)を30分かけて滴下した後、 $-10^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌して、アセチリド溶液を調製した。別の反応容器に実施例14にならい合成した(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸48.5g (178.2mmol)のTHF1000mL溶液を入れ、 $-10^{\circ}\text{C}$ に冷却した上で、調製したアセチリド溶液を30分かけて滴下し、3時間攪拌した後、3N塩酸180mLを加えて反応を停止させた。有機層と水層を分液し、有機層を取得した。水層を酢酸エチル250mLで抽出し、有機層を取得した。有機層を混合し、減圧濃縮して(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の粗生成物63.8g ( $^1\text{H-NMR}$ より純度60%)を得た。収率48.2%。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ )  $\delta$  1.50 (s, 6H)、3.27、3.33 (dd,  $J=5.8, 16.6\text{ Hz}$ , 2H)、4.22 (dd,  $J=$

12.2、12.2 Hz、2H)、4.69-4.72 (m、1H)、7.21-7.29 (m、4H)、7.50-7.64 (m、3H)、7.85 (d、J=7.8 Hz、1H)、8.47 (d、J=5.37 Hz、1H)。

【0170】

実施例20：(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

N-ベンジル-1,1-ジメチルプロパルギルアミン11.03 g (63.7 mmol、3.0等量)を含有するトルエン溶液36.7 gを-5℃に冷却し、THF110 mLを加えた。この溶液に、内温-5℃下、15%のn-ブチルリチウム/ヘキサン溶液27.2 g (63.7 mmol、3.0等量)を2.5時間かけて滴下した後、更に3時間攪拌して、アセチリド溶液を調製した。この溶液に、実施例15で得られた(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸を含有する濃縮液((S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸5.78 g (21.2 mmol)相当)を、内温-5℃で、強攪拌下、3.5時間かけて滴下した後、更に5時間、引き続き強攪拌して反応させた。この反応液は、(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸として、7.56 g (17.0 mmol)を含んでいた(収率80%)。

この反応液を、純水53 mL中に、内温2~5℃下、1時間かけて滴下した。分液して、水層を取得し、水層をトルエン53 mLで4回洗浄した。洗浄後の水層に、メタノール33 mLを加え、内温20℃に加温した。濃塩酸を、内温20~30℃下、1時間かけて滴下してpH7に調整した後、内温3℃に冷却した。析出している結晶をろ過し、純水13 mLとメタノール6 mLの混合液(5℃)で洗浄した。湿結晶を真空乾燥(フル真空、40℃以下)し、(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸7.17 g (16.1 mmol)を得た(収率76%)。

【0171】

実施例21：(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジロキシカルボニルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造



無水THF (5 ml) に、アルゴン気流下、0℃でジイソプロピルアミン (1.83 ml、10.50 mmol) 及びn-ブチルリチウム (1.49 M ヘキサン溶液、6.9 ml、10.29 mmol) を、この順序で滴下し、0℃で30分攪拌した。この溶液を-78℃に冷却した後、N-ベンジルオキシカルボニル-1,1-ジメチルプロパルギルアミン (1.14 g、5.25 mmol) の無水THF (5 ml) 溶液を、5分間かけて滴下した。反応溶液を-78℃で10分間、更に、-10℃で10分間攪拌した後、(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸 (580 mg、2.10 mmol) の無水THF (5 ml) 溶液を滴下した。-10℃で2時間30分攪拌した後、反応溶液に水5 mlを加えて反応を停止させた。酢酸エチル50 mlを加え、激しく攪拌しながら、6N塩酸をpH 2.0になるまで加え、酸性成分を有機層に移行させた。得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を減圧下濃縮し、得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200、60 g、ヘキサン-酢酸エチル 1:1) で精製したところ、(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸 683 mg (66%収率) が微褐色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (6H, s)、2.70 (2H, m)、4.28 (1H, br s)、5.08 (2H, s)、7.32 (5H, m)、7.79 (3H, m)、8.13 (1H, m)。

【0172】

#### 実施例22：(S)-2-アミノ-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸塩酸塩の製造

実施例17で得た(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸 4.3 g (純度24%、2.0 mmol) をアセトニトリル80 mLに溶解させ、次いで、炭酸カリウム1.4 g (10.1 mmol)、チオフェノール0.86 mL (8.4 mmol) を室温で順次加えた。40℃で一晩反応させたのち、再度、炭酸カリウム0.7 g (5.1 mmol)、チオフェノール0.4 mL (4.0 mmol) を室温で順次

加え、更に室温で一晩反応させた。溶媒を留去してから水を加え、濃塩酸で pH 1.5 に調整した後、酢酸エチルで水層を 3 回洗浄した。水層を濃縮し、メタノールを加え不溶物を濾別し、得られた濾液を濃縮することにより (S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸塩酸塩を 1.54 g 得た。

【0173】

実施例 23 : (S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

実施例 19 で得られた (S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸粗生成物 63.8 g (純度 60%、78.7 mmol) をメタノール 1000 mL 及び THF 100 mL に溶解させ、次いで炭酸カリウム 49.2 g (356.0 mmol)、チオフェノール 60.0 mL (534 mmol) を室温で順次加えた。40℃ で 24 時間反応させたのち、メタノールを減圧下留去し、酢酸エチル 200 mL 及び水 200 mL を加えて混合した後、分液した。水層を更に酢酸エチル 200 mL で 3 回洗浄した。水層を濃塩酸で pH 6 に調整した後、酢酸エチル 200 mL で 3 回洗浄した。水層を 3 分の 1 に濃縮し、析出してくる無機塩をろ過、メタノールで洗浄した。ろ液と水層を合わせ、再度減圧濃縮した後、アセトンを加えて生じた結晶をろ過して集め、17.5 g の (S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸を得た。収率 78.3%。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz、 $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.57 (s、6H)、2.82、2.93 (dd、 $J=5.3$ 、17.6 Hz、2H)、3.80 (t、 $J=5.3$  Hz、1H)、4.12 (s、2H)、7.05–7.47 (m、5H)。

【0174】

実施例 24 : (S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

実施例 20 で得られた (S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸 7.17 g (16.1 mmol) を、純水 254 mL 及び水酸化リチウム 1 水和物 2.70 g (64.6 mmol) を加えて、室温で一晩反応させた。反応液を減圧下留去し、酢酸エチル 200 mL 及び水 200 mL を加えて混合した後、分液した。水層を更に酢酸エチル 200 mL で 3 回洗浄した。水層を濃塩酸で pH 6 に調整した後、酢酸エチル 200 mL で 3 回洗浄した。水層を 3 分の 1 に濃縮し、析出してくる無機塩をろ過、メタノールで洗浄した。ろ液と水層を合わせ、再度減圧濃縮した後、アセトンを加えて生じた結晶をろ過して集め、17.5 g の (S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸を得た。収率 78.3%。

o 1) に加え、次いでチオフェノール 2. 6 8 g ( 2 4. 2 m m o l ) を加えて、7 0 ° C に加温し、2 時間反応させた。反応液を、室温まで冷却し、トルエン 4 4 m L で 3 回洗浄した。得られた水層に、内温 3 ° C 下、酢酸エチル 4 4 m L、次いで、メタノール 2 2 m L を加えて、内温 5 ~ 1 0 ° C 下、濃塩酸で p H 2 に調整した。有機層を分液して除去し、残った水層を酢酸エチル 4 4 m L で 3 回洗浄した。得られた水層に、4 N 水酸化リチウム水溶液をゆっくり添加して、p H 1 0 . 5 に調整した後、( S ) - 2 - アミノ - 6 - ベンジルアミノ - 6 - メチル - 4 - ヘプチン酸の濃度が 2 1 w t % となるまで減圧濃縮 ( 内温 4 0 ° C 以下 ) した。次いで、内温 3 0 ° C 下、アセトン 1 1 4 m L を徐々に添加した後、内温 0 ° C に冷却した。析出している結晶をろ過し、アセトン 2 0 m L で洗浄した後、得られた湿結晶を真空乾燥 ( フル真空、4 0 ° C 以下 ) して ( S ) - 2 - アミノ - 6 - ベンジルアミノ - 6 - メチル - 4 - ヘプチン酸リチウム塩 3. 9 5 g ( 1 5. 2 m m o l ) を得た ( 収率 9 4 % ) 。

【 0 1 7 5 】

#### 実施例 2 5 : ( S ) - 2 - アミノ - 6 - ベンジルアミノ - 6 - メチル - 4 - ヘプチン酸の製造

実施例 2 0 で得られた ( S ) - 2 - ( 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド ) - 6 - ベンジルアミノ - 6 - メチル - 4 - ヘプチン酸 7. 1 9 g ( 1 6. 1 m m o l ) を、純水 2 5. 4 m L 及び水酸化リチウム 1 水和物 2. 7 0 g ( 6 4. 6 m m o l ) に加え、次いでチオフェノール 3. 5 7 g ( 3 2. 2 m m o l ) を加えて、5 0 ° C に加温し、3 時間反応させた。反応液を、1 0 ° C 以下に冷却し、メタノール 1 9 m L を加えて、内温 5 ~ 1 0 ° C 下、濃塩酸で p H 7 に調整した。酢酸エチル 4 6 m L を添加し、濃塩酸で p H 3. 2 に調整した。有機層を分液して除去し、残った水層を酢酸エチル 4 6 m L で 3 回洗浄した。得られた水層に、塩化リチウム 8. 1 g を内温 5 0 ° C 以下に維持しつつゆっくり添加し生じた不溶物を濾過により除去した。ろ液を強撹拌しながら内温を約 5 0 ° C に保ちながら 4 N 水酸化リチウム水溶液をゆっくり添加して、p H 9. 0 に調整した後、内温 2 0 ° C に冷却し 1 時間撹拌した。析出している結晶をろ過し、アセトン 1 7 m L で洗浄した後、得られた湿結晶を真空乾燥 ( フル真空、4 0 ° C 以下 ) して ( S ) - 2 -

アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸 リチウム塩 3.9 g (15.0 mmol) を得た (収率93%)。

実施例26: (S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

N-ベンジル-1, 1-ジメチルプロパルギルアミン 1.83 g (10.6 mmol, 3.0 等量) を含有するトルエン溶液 6.1 g を -5℃ に冷却し、THF 18 mL を加えた。この溶液に、内温 -5℃ 下、15% の n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 4.5 g (10.6 mmol, 3.0 等量) を 2.5 時間かけて滴下した後、更に 3 時間攪拌して、アセチリド溶液を調製した。この溶液に、実施例15で得られた (S)-N-2-ニトロベンゼンスルホンル-アジリジン-2-カルボン酸を含有する濃縮液 ((S)-N-2-ニトロベンゼンスルホンル-アジリジン-2-カルボン酸 0.96 g (3.53 mmol) 相当) を、内温 -5℃ で、強攪拌下、3.5 時間かけて滴下した後、更に 5 時間、引き続き強攪拌して反応させた。この反応液は、(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸として、1.26 g (2.8 mmol) を含んでいた (収率80%)。

この反応液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (28 wt % ナトリウムメトキシド) を 1.62 g (8.4 mmol, 3 当量) 添加し、60℃ で 23 時間攪拌して反応させた。この溶液は (S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸として 0.61 g (2.3 mmol) を含んでいた。 (収率83%)

実施例27: (S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸 (471.1 mg) の乾燥ジメトキシエタン (7 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にて、28% ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (0.75 mL; 3.50 モル当量) を添加し、室温で 43 時間攪拌し、原料の消失を確認した。反応混合物に、室温下、硫酸 (0.18 g) を添加し、10 分攪拌した後、濃縮乾固させて泡状物 (0.78 g) を得た。酢酸エチ

ル (20 ml)、エタノール (4 ml) を添加し、ドライヤーで加熱後、不溶物を濾別、酢酸エチル (3 ml) で洗浄した。濾別固体はメタノール (9 ml) で洗い、可溶分を集めた。また、酢酸エチル/エタノール濾液は濃縮し、酢酸エチル (10 ml)、水 (3 ml) を添加して分液した。有機層を水 (2 ml) で再抽出し、得られた水層と上記メタノール可溶分を合わせて濃縮乾固し、泡状物 (0.54 g) を得た。このものは、以下に示すように、(S)-2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-(N-ベンジルアミノ)-6-メチル-4-ヘプチン酸メチルに変換して、光学純度を分析した。上記泡状物 (0.54 g) のメタノール (13 ml) 溶液に、氷冷下、塩化チオニル (0.6 ml) をゆっくり滴下し、混合物を氷冷～室温で一夜攪拌した。塩化チオニル (0.6 ml)、メタノール (3 ml) を氷冷下に追加し、混合物を氷冷～室温で1.5時間、50℃の加温下に5時間、さらに攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、濃縮物に酢酸エチル (10 ml)、冷飽和重曹水 (5 ml) を加えて分液し、水層を酢酸エチル (12 ml) で再抽出した。得られた抽出層を約5 mlに濃縮し、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.3 g) を含有する酢酸エチル (3 ml) 溶液を添加し、室温で1.5時間攪拌した。反応液にクエン酸 (0.75 g)、冷水 (15 ml) を加えて分液し、有機層を冷水 (8 ml) で再抽出した。有機層に目的物がなお残留したので、クエン酸 (0.42 g) を含む冷水 (10 ml) でさらに再抽出した。得られた水層に炭酸ナトリウム (1.45 g) を加え、酢酸エチル (25 ml、22 ml) で二回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮、真空乾燥して、(S)-2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-(N-ベンジルアミノ)-6-メチル-4-ヘプチン酸メチル (270 mg; 通算収率68%) を得た。光学活性カラム (キラルセルOD-H; ダイセル社製) を用いた高速液体クロマトグラフィーによる分析の結果、96% eeであった。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (s, 6H)、1.45 (s, 9H)、2.68~2.86 (m, 2H)、3.76 (s, 3H)、3.82 (s, 2H)、4.48 (m, 1H)、5.32 (br d, 1H)、7.21~7.40 (m, 5H)。

参考例 1 : (S) - アジリジン - 2 - カルボン酸の製造

(S) - 3 - クロロアラニン 1. 0 2 g ( 8. 2 5 6 m m o l ) と純水 2. 9 4 m l を混合し、2 5 ° C で 7. 1 5 N の水酸化ナトリウム水溶液 2. 4 5 1 g を 3 0 分かけて滴下し、2 5 ° C で 2 4 時間攪拌した。この反応液は (S) - アジリジン - 2 - カルボン酸として、2 0 6 m g ( 2. 3 6 m m o l ) を含んでいた (収率 2 9 % ) 。

【 0 1 7 6 】

参考例 2 : (S) - アジリジン - 2 - カルボン酸の製造

(S) - 3 - クロロアラニン 1. 0 0 g ( 8. 0 9 4 m m o l ) と純水 4. 2 0 m l を混合し、2 5 ° C で 6. 3 0 6 N の水酸化カリウム水溶液 2. 6 0 g を 1 5 分かけて滴下した。6 0 ° C に昇温し 4 時間攪拌した後、内温を約 2 5 ° C に冷却した。この反応液は (S) - アジリジン - 2 - カルボン酸として、9 1. 6 m g ( 1. 0 5 m m o l ) を含んでいた (収率 1 3 % ) 。

【 0 1 7 7 】

参考例 3 : (S) - アジリジン - 2 - カルボン酸の製造

5 0 ° C に加温した 0. 8 0 9 5 N の水酸化ナトリウム水溶液 2 0 m L に、(S) - 3 - クロロアラニン 1. 0 g ( 8. 0 9 5 m m o l ) を添加し、5 0 ° C で 1 時間攪拌した後、内温を約 2 5 ° C に冷却した。この反応液は、(S) - アジリジン - 2 - カルボン酸として、3 7 3 m g ( 4. 2 9 0 m m o l ) を含んでいた (収率 5 3 % ) 。

【 0 1 7 8 】

参考例 4 : (S) - アジリジン - 2 - カルボン酸の製造

2 5 ° C に調整した 0. 8 0 9 5 N の水酸化ナトリウム水溶液 2 0 m L に、(S) - 3 - クロロアラニン 1. 0 g ( 8. 0 9 5 m m o l ) を添加し、2 5 ° C で 2 4 時間攪拌した。この反応液は、(S) - アジリジン - 2 - カルボン酸として、3 3 1 m g ( 3. 8 0 0 m m o l ) を含んでいた (収率 4 7 % ) 。

【 0 1 7 9 】

参考例 5 : (S) - 2 - ( p - トルエンスルホンアミド ) - 6 - ジベンジルア

ミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

N, N-ジベンジル-1, 1-ジメチルプロパルギルアミン 1.32 g (5.20 mmol, 10 等量) を THF 20 mL に溶解させ、-78℃ で n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 4.0 mL (1.5 M, 6.0 mmol, 12 等量) を 5 分かけて滴下した。0℃ で 1 時間攪拌した後、(S)-N-ポートルエンシルホニル-アジリジン-2-カルボン酸 121.0 mg (0.50 mmol) の THF 2 mL 溶液を 0℃ で加えた。その温度で 2 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた。濃塩酸で pH 2 に調整した後、有機層と水層を分液し、有機層を取得した。水層を酢酸エチル 100 mL で 2 回抽出し、有機層を取得した。得られた有機層を混合し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下留去し (S)-2-(ポートルエンシルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の粗生成物を得た。得られた粗生成物を  $^1\text{H}$ -NMR により分析し、積分値 ((S)-2-(ポートルエンシルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸のプロパルギル位のプロトン (2.8-2.9 ppm)) から純度を求め、これに基づき収率を計算すると収率 14% であった。

【0180】

【発明の効果】 光学活性 3-ハロアラニン誘導体、特に光学活性 3-クロロアラニンを原料に用いて、医薬、農薬の中間体や生理活性物質等として有用な天然又は非天然の光学活性アミノ酸誘導体を効率よく製造することができる。又、光学活性 N-保護-アジリジン-2-カルボン酸や光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体も効率的に製造することができる。

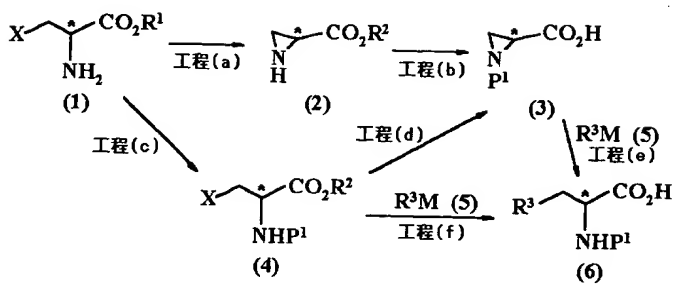
【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のスキーム

【書類名】

図面

【図 1】





【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安価な原料から簡便な操作で天然及び非天然の光学活性アミノ酸を製造する方法を提供する。

【解決手段】 光学活性な 3-ハロアラニン誘導体を N 保護→環化、あるいは環化→N 保護して、2 位及び／又は 4 位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基で保護された光学活性 N-保護-アジリジン-2-カルボン酸誘導体を調製し、さらに有機金属試薬で処理するか、又は、光学活性な 3-ハロアラニン誘導体を N 保護して、2 位及び／又は 4 位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基で保護された光学活性 N-保護-3-ハロアラニン誘導体を調製し、さらに有機金属試薬で処理することにより、光学活性なアミノ酸誘導体を製造する。

【選択図】 図 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000941]

1. 変更年月日 1990年 8月27日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号  
氏 名 鐘淵化学工業株式会社